

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

5 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

10 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

20 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

25 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

5 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

10 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,

wobei

15 R<sup>33</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,

20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

25 R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

30 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

5 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

10 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

20 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

25

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

5 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

10 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

15 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

25 R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,



A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

5 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

10 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

20 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

25 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

10  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen,

15 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

20  $R^1$  für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

25 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

5 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

10 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

15 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

25 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit

bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

5  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

10 zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^1$  für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

15  $R^2$  für D-A- steht:

wobei

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

20 der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

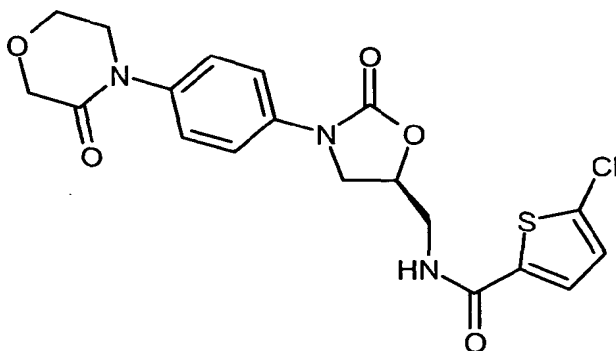
25 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

- 5 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung aus Beispiel 44 der WO 01/47919 mit der folgenden Formel 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

- 10 zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

Hinsichtlich der Offenbarung der Verbindungen der Formel (I), beispielsweise was ihre Herstellung betrifft, wird ausdrücklich auf die Offenbarung der WO 01/47919 Bezug genommen.

- 15 Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

- 20 Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung von mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrin-

ablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen, wobei eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) angewendet werden. Bei dieser Anwendung können die Verbindungen  
5 der Formel (I) entweder systemisch oder vorzugsweise in Form eines mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes eingesetzt werden.

Durch lokale Applikation von Verbindungen der Formel (I) auf einem medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes gelingt es, die zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen erforderliche Dosis des Arzneistoffs zu senken. Somit können  
10 unverwünschte systemische Effekte minimiert werden. Gleichzeitig kann die lokale Konzentration gesteigert werden und somit die Wirksamkeit erhöht werden.

Außerdem kann, zusätzlich zu der erfindungsgemäßen Applikation, eine systemische und/oder lokale Gabe von weiteren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen geeigneten Wirkstoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel oder Prazugrel erfolgen. Bevorzugt ist eine zusätzliche systemische  
15 Behandlung mit Verbindungen der Formel (I), insbesondere durch orale Gabe.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I) beschichtet  
20 sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I) beschichtet  
25 sind, in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen geeigneten Wirkstoffen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I) beschichtet  
30 sind, in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I).

Zur Herstellung der mit erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) beschichteten Freisetzungssysteme werden übliche medizinische Hilfsmittel und Geräte verwendet, wobei das

medizinische Hilfsmittel oder Gerät entweder aus Glas, Metall, Metallegierungen oder nicht abbaubaren Kunststoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyurethan und/oder Polytetrafluorethylen (PTFE) besteht.

Die medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte werden mit den Verbindungen der Formel (I) beschichtet. Alternativ können Verbindungen der Formel (I) bei nichtmetallischen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten direkt in das zur Herstellung der medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte verwendete Material eingearbeitet werden.

Zur Beschichtung werden Trägermaterialien mit den Verbindungen der Formel (I) gemischt. Als Trägermaterialien dienen dabei vorzugsweise polymere Träger, insbesondere biokompatible, nicht-bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polyacrylate und deren Copolymerisate wie beispielhaft und vorzugsweise Poly(hydroxyethyl)methylmethacrylate; Polyvinylpyrrolidone; Celluloseester und -ether; fluorierte Polymere wie beispielhaft und vorzugsweise PTFE; Polyvinylacetate und deren Copolymere; vernetzte und unvernetzte Polyurethane, Polyether oder Polyester; Polycarbonate; Polydimethylsiloxane. Alternativ werden auch biokompatible, bioabbaubare Polymere oder Polymergemische, wie beispielhaft und vorzugsweise Polymere oder Copolymerisate aus Lactid und Glycolid, oder aus Caprolacton und Glycolid; andere Polyester; Polyorthoester; Polyanhydride; Polyaminosäuren; Polysaccharide; Polyimino-carbonate; Polyphosphazene und Poly(ether-ester)-Copolymere als polymere Träger verwendet.

Als polymere Träger eignen sich weiterhin auch Gemische aus bioabbaubaren und/oder nicht-bioabbaubaren Polymeren. Durch diese Mischungen wird die Freisetzungsrates des Wirkstoffs optimal eingestellt.

Zur Herstellung von beschichteten medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten werden die Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger, vorzugsweise in geeigneten Lösungsmitteln, gelöst. Diese Lösungen werden dann durch verschiedene Techniken wie z.B. Sprühen, Tauchen oder Aufbürsten auf das medizinische Hilfsmittel und/oder Gerät aufgetragen. Nach anschließender oder gleichzeitiger Entfernung des Lösungsmittels entsteht so das mit wirkstoffhaltigem Lack versetzte medizinische Hilfsmittel und/oder Gerät. Alternativ können auch Mischungen von Verbindungen der Formel (I) und Träger aufgeschmolzen werden und nach den gleichen Auftragungsmethoden aufgetragen werden.

Vorzugsweise werden die medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte vorbehandelt, um eine Vergrößerung der äußeren und/oder inneren Oberfläche des medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes zu bewirken. Damit wird das Beladungspotential erhöht und größere Lack-(Wirkstoff-/Polymer-)mengen können aufgebracht werden. Zur Vorbehandlung der medizinischen Hilfsmittel

und/oder Geräte werden beispielsweise verschiedene Ätztechniken aber auch Behandlungen mit ionisierter Strahlung angewendet. Ebenso können Mikroporen oder Kavitäten mit Hilfe verschiedener Techniken in den medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten erzeugt werden.

Die Wirkstoffgehalte der mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.-%.

Bei nichtmetallischen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten können die Verbindungen der Formel (I) auch direkt zum Beispiel als Schmelzeinbettung in die medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte eingearbeitet werden. Dabei werden wirkstoffhaltige polymere Trägermassen nach üblichen Verfahren, zum Beispiel durch Spritzgussverfahren zu der endgültigen wirkstoffhaltigen Form verarbeitet. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt hierbei in der Regel durch Diffusion.

Die Wirkstoffgehalte von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten mit eingebetteten Verbindungen der Formel (I) betragen in der Regel von 0,001 Gew.-% bis 70 Gew.-%, bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%.

Die mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte werden gegebenenfalls zusätzlichen mit einer Membran überzogen. Diese Membran dient beispielhaft und vorzugsweise zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung und/oder zum Schutz der wirkstoffhaltigen medizinischen Hilfsmittel und/oder Geräte vor äußeren Einflüssen.

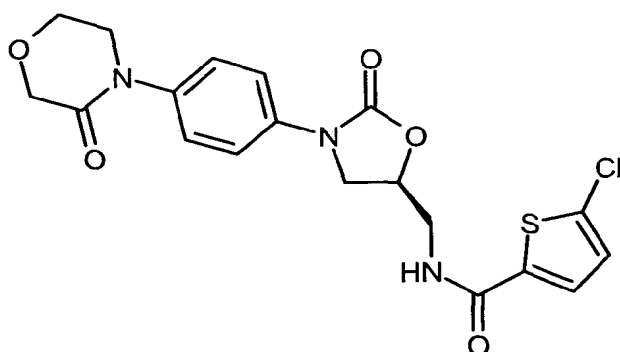
Darüber hinaus können FXa-Inhibitoren auch zur Reinigung und/oder Vorbehandlung z.B. von Kathetern und anderen oben genannten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten durch Zugabe zu den Spülflüssigkeiten oder geeigneten Vorbehandlungsmitteln eingesetzt werden, um die Kontaktaktivierung durch Blut oder Blutprodukten zu unterbinden.

Die vorliegende Erfindung beschreibt weiterhin die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

Als Waschflüssigkeiten eignen sich handelsübliche Waschflüssigkeiten, die zur Reinigung des medizinischen Instrumentariums geeignet sind.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung aus Beispiel 44 der WO 01/47919 mit der folgenden Formel 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid





und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

5 bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

Die vorliegende Erfindung beschreibt weiterhin die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.

- 10 Medizinische Hilfsmittel und Geräte steht für alle medizinischen Artikel und Apparate mit Oberflächen, welche mit Humanblut oder tierischem Blut sowie Blutprodukten in Berührung kommen, beispielhaft und vorzugsweise für Injektionsnadeln (hypodermic needles), Kanülen, Schläuche (tubes), Schlauchverbindungen (connectors for tube connections), Spritzen (syringes), Katheter, wie Applikationskatheter, Verweilkatheter (indwelling catheter), Zentralvenen Katheter
- 15 (indwelling central venous lines), Hilfsmittel für perkutane intravasculäre Eingriffe zur Katheterrekanalisation, wie Ballonkatheter (balloons), Ablationslaserkatheter, (intravascular laser devises), Rotationskatheter, Atherektomiekateter, Führungsdräte (guide wires), Anschlüsse für intravenöse Verabreichungen (port-systems for intravenous drug delivery) und chirurgisches Nahtmaterial und Hilfsmittel für die Arzneimittelgabe (drug delivery systems).
- 20 Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte für Apparate für die extrakorporale Anwendung, wie Blutoxygenatoren (oxygenator), Blutpumpen (blood pumps), Blutsensoren (blood sensors), Detektoren, Blutschläuche, Geräte für die Nierendialyse, Dialysemembranen, Entgiftungspatronen (detoxication cartridges) und Herz-Lungen Maschinen.

Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte für implantierte Prothesen wie Gefäßprothesen (vascular grafts), Bypass-Prothesen, Schrittmacherkabel und -elektroden (pacemaker leads), Herzklappen (prosthetic heart valves), Venenklappen und andere Implantate.

5 Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte auch für solche Hilfsmittel und Apparate, die in Gefäße oder Herz eingebaut werden, z.B. zum Aufzeichnen von Daten, wie intravaskuläre Ultraschallaufnehmer (ultrasound probes) und EKG-Elektroden, und für Reparaturingriffe, z.B. Pumpen zur Unterstützung der Herzfunktion (cardiac assist devices) und künstliche Organe, wie künstliche Herzen (artificial hearts).

10 Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte auch für solche Hilfsmittel und Apparate die bei der Verarbeitung und Bereitstellung von Blut und Blutprodukten benötigt werden, wie Hilfsmittel für die Plasmaseparation, z.B. Zentrifugen, Membranfilter, Zellseparatoren, die z.B. bei der Plasmapherese eingesetzt werden, Beutel und Konserven für Blut und Blutprodukte.

Weiterhin steht Medizinische Hilfsmittel und Geräte auch für solche Hilfsmittel und Apparate, die bei der Zahnmedizin eingesetzt werden.

15 Künstliche Oberfläche steht für eine Oberfläche aus nicht biologischem Material.

### Beispiele

Hinsichtlich der Offenbarung der Verbindungen der Formel (I), beispielsweise was ihre Herstellung betrifft, wird ausdrücklich auf die Offenbarung der WO 01/47919 Bezug genommen.

### Bestimmung der Inhibition der Kontaktaktivierung

- 5 Die Kontaktaktivierung kann mittels eines globalen plasmatischen Gerinnungstests, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), der den Einfluss auf Faktoren des intrinsischen Blutgerinnungssystems erfasst, gemessen werden.

Bei dem PTT-Reagenz handelt es sich um ein Gemisch aus Kaolin-Suspension, das sind "Silicate", die die negativ geladene Fremdoberfläche mimiken, und Kephalin, das sind Phospholipide, die als  
10 Oberfläche für die Umsetzung Faktor XII in Faktor XIIa benötigt werden. Faktor XII wird in Gegenwart einer Fremdoberfläche, Phospholipid und  $\text{Ca}^{2+}$  zu Faktor XIIa.

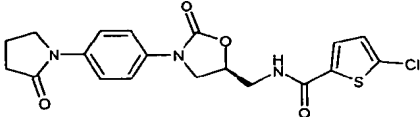
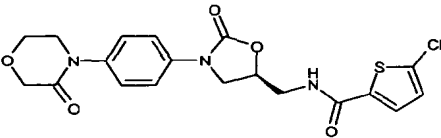
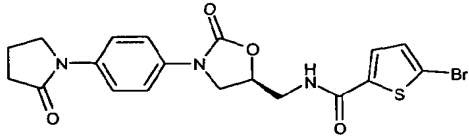
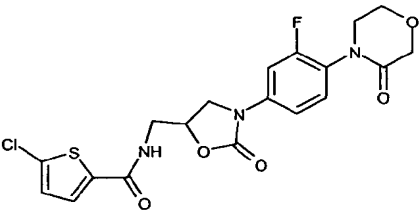
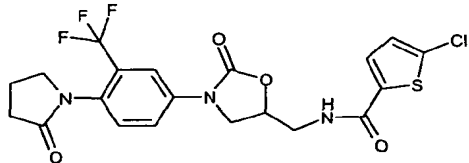
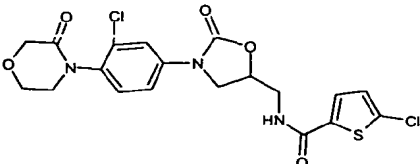
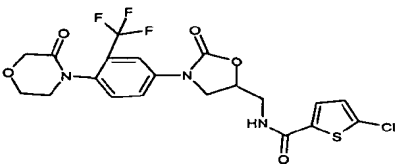
Dieses PTT-Reagenz wird zu speziell präpariertem Plasma (siehe Beispiele) gegeben. Die Gerinnung wird ausgelöst, wenn die nötigen Calcium<sup>2+</sup>-Ionen vorhanden sind, also durch Zugabe einer Calciumdichlorid-Lösung. Man misst dann die Zeit zwischen Calcium<sup>2+</sup>-Zugabe und  
15 Gerinnungseintritt und gibt die Konzentration an Inhibitor [in  $\mu\text{M}$ ] an, die eine zweifache Verlängerung der aPTT bewirkt.

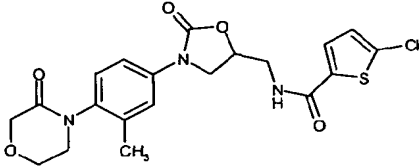
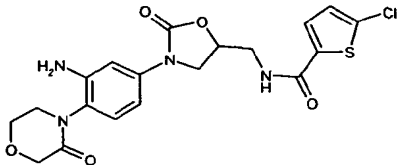
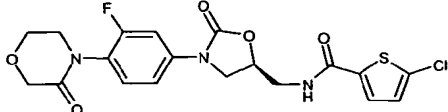
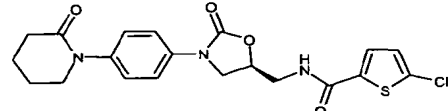
Die Kontaktaktivierung wird durch Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit bestimmt. Das Testprinzip ist wie folgt: Die Plasmaprobe wird mit einem Gemisch aus dem partiellen Thromboplastin Kephalin (Phospholipid aus Kaninchenhirn) und dem Oberflächenaktivator Kaolin versetzt.  
20 Dadurch wird die Kontaktaktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems bis zur Fibrinbildung in Gang gesetzt.

Zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit wird Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, die innerhalb der letzten zehn Tage keine die Gerinnung beeinflussende Medikation erhalten hatten, verwendet. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht), die als Anti-  
25 koagulans Natriumcitrat (1 Teil Citrat + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenarmem Plasma wird das Citrat (3.8%)-Vollblut bei 2500 g für 10 min bei 4°C zentrifugiert und bei -20°C gelagert. Für die Bestimmung der Gerinnungszeit werden Aliquots des plättchenarmen Plasmas (0.1 ml) mit aufsteigenden Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird die Gerinnungszeit,  
30 entsprechend der Vorschrift des Herstellers (PTT-Reagenz<sup>®</sup>, Roche Diagnostics), bestimmt. Dabei wird wie folgt vorgegangen: 0.1 ml PTT-Reagenz wird zum Plasma pipettiert, und die Probe drei Minuten bei 37°C inkubiert. Die Gerinnung wird dann durch Zugabe von 0.1 ml Calciumchlorid-

Lösung in einem Koagulometer ausgelöst und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Auf diese Weise wird die 2-fache Verlängerung der aPTT für ausgewählte Verbindungen bestimmt.

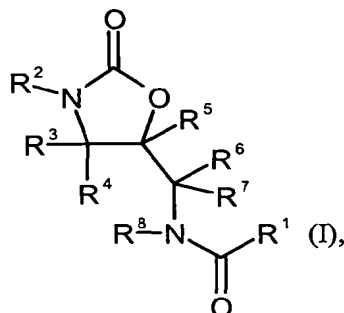
Tabelle A

| Beispiel aus<br>WO 01/47919 | Struktur  | zweifache Verlängerung<br>der aPTT<br>[ $\mu\text{M}$ ] |
|-----------------------------|---|---|
| 17                          |    | 1.8   |
| 44                          |    | 0.69  |
| 56                          |   | 4.3   |
| 95                          |  | 0.51  |
| 112                         |  | 1.6   |
| 113                         |  | 0.55  |
| 114                         |  | 2.2   |

| Beispiel aus<br>WO 01/47919 | Struktur   | zweifache Verlängerung<br>der aPTT<br>[ $\mu$ M] |
|-----------------------------|--|--|
| 115                         |   | 1.34   |
| 123                         |   | 1.22   |
| 130a                        |   | 0.4  |
| 162                         |  | 2.5  |

**Patentansprüche**

1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I)



in welcher

- 5  $R^1$  für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

$R^2$  für einen beliebigen organischen Rest steht;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen,

- 10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- 15  $R^1$  für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$  für D-A- steht:

wobei

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

- 20 der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

5 wobei

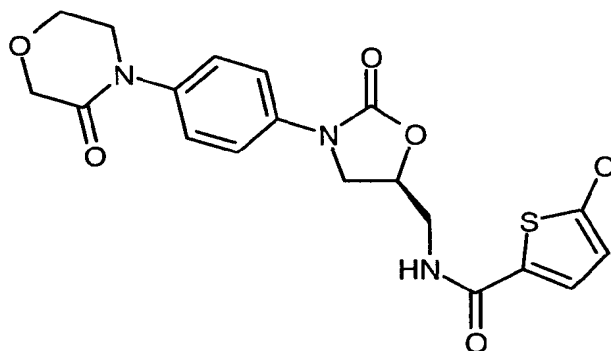
die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

10  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel

15

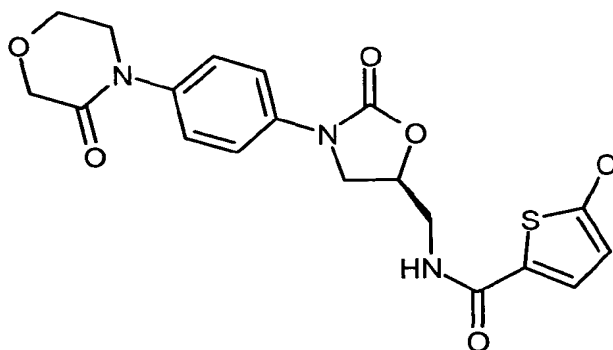


und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze ist.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.
- 20 5. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen,

bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung 5-Chlor-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid der Formel



und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze ist.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 5 oder 6 definiert, bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an deren Oberflächen.
8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet sind.
9. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet sind, in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen geeigneten Wirkstoffen.



10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Fibrinablagerung und/oder Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen durch Anwendung von Medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten, die mit Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet sind, in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I).
- 5

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Mai 2008 (08.05.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2008/052671 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/4365 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)  
A61K 31/60 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents und Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/009068

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. Oktober 2007 (19.10.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2006 051 625.7  
2. November 2006 (02.11.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisa-  
beth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal  
(DE).

Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: COMBINATION THERAPY OF SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE

(57) Abstract: The present invention relates to combinations of A) oxazolidinones of the formula (I) with B) acetylsalicylic acid (aspirin) and C) an ADP receptor antagonist, in particular P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> purino receptor blocker, a process for producing these combinations and the use thereof as medicaments, in particular for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) Acetylsalizylsäure (Aspirin) und C) einem ADP Rezeptor Antagonist, insbesondere P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinorezeptor Blocker, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.



WO 2008/052671 A2

### Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) Acetylsalizylsäure (Aspirin) und C) einem ADP Rezeptor Antagonist, insbesondere  $P_2Y_{12}$  Purinorezeptor Blocker, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa (FXa) und als Antikoagulantien (vergl. WO 01/47919). Kombinationen von FXa-Inhibitoren mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren sind beschrieben in WO 03/000256.

Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, *European Journal of Pharmacology* **2000**, *395*, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, *11*, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 799; J. Ruef, HA. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 781; MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, *Thrombosis Research* **2002**, *106*, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, *J. Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2004**, *7*, 460-469) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, *blood* **2000**, *Vol 96*, 490a; The Pentifra Study, *blood* **2000**, *Vol 96*, 490a; The Pentamaks Study, *blood* **2000**, *Vol 96*, 490a-491a; The Pentathlon **2000** Study, *blood* **2000**, *Vol 96*, 491a) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Selektive FXa-Inhibitoren zeigen ein breites therapeutisches Fenster. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass FXa-Inhibitoren in Thrombosemodellen eine antithrombotische Wirkung zeigen ohne, oder nur geringfügig, verlängernd auf Blutungszeiten zu wirken (vergl. R. J. Leadly, Coagulationfactor Xa inhibition: biological background and rationale, *Curr Top Med Chem* **2001**; *1*, 151-159).

Rivaroxaban (BAY 59-7939) ist ein neuartiger, in der klinischen Entwicklung befindlicher direkter Faktor Xa (FXa) Inhibitor, der zur Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden soll. In tierexperimentellen Untersuchungen (Perzborn, E,

Srassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A, In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939- an oral, direct Factor Xa inhibitor. *JTH* **2005**; *3*: 514-521) sowie in klinischen Studien (Kubitza D, Haas S, Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* **2006**; *15*: 843-855) wurde die antithrombotische Wirkung von Rivaroxaban gezeigt.

In klinischen Studien konnte belegt werden, dass die Therapie mit Hemmern der Plättchenaggregation wie Aspirin (Acetylsalizylsäure) (Antithrombotic Trialists Collaboration; Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* **2002**; *324*: 71-86), Clopidogrel (CAPRIE Steering Committee; A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **1996**; *348*: 1329-39) und besonders deren Kombination (Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (Cure) study. *Circulation* **2003**; *108*: 1682-7; Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2005**; *366*: 1607-21) zu einer Verminderung von ischämischen Ereignissen (wie Myokardinfarkt, Hirnschlag) führt. Jedoch, trotz der offensichtlichen Verbesserung ist die Therapie mit Plättchenaggregationshemmen in ihrer Wirkung limitiert.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Acetylsalizylsäure und ADP Rezeptor Antagonisten, insbesondere P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinorezeptor Blockern, interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine, die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Acetylsalizylsäure, die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einem ADP Rezeptor Antagonisten oder die Kombination von Acetylsalizylsäure und ADP Rezeptor Antagonisten.

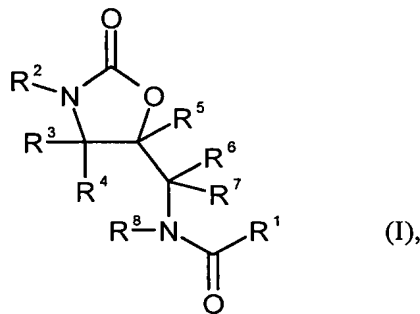
Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

- A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit
- B) Acetylsalizylsäure und
- C) einem ADP Rezeptor Antagonisten.

Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Kompo-

nenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden.

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise  
5 Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

- R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;
- 10 R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

15 worin

- R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy;
- 20 Imidazolinyll; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

5 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

10 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

20 wobei

25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

5 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

10 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

15 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,

wobei

20 R<sup>33</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

- 5 R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,
- R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:
- A-,
- A-M-,
- D-M-A-,
- 10 B-M-A-,
- B-,
- B-M-,
- B-M-B-,
- D-M-B-,
- 15 wobei:
- der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;
- der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- 20 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;
- 25 wobei



die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methoxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

15 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

20 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

- R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,
- 5 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:
- A-,
- A-M-,
- D-M-A-,
- B-M-A-,
- 10 B-,
- B-M-,
- B-M-B-,
- D-M-B-,
- wobei:
- 15 der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
- der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der
- 20 Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;
- wobei
- 25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>;

$-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ ; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$  und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano;  $-\text{OH}$ ;  
 5  $-\text{OCH}_3$ ;  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{CO}(\text{NH})_v(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$  und  $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ,

wobei:

$v$  entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

$\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$  oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

10 und/oder

$\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{28}$  bzw.  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

15  $\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ , Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkylsulfonyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Hydroxyalkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Aminoalkyl}$ , Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylamino-}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkanoyl}$  oder Phenylcarbonyl bedeuten,

20  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

25  $\text{R}^1$  für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$\text{R}^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

5 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

10 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;

15

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

25

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

5 und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

10 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20 R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

25 der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

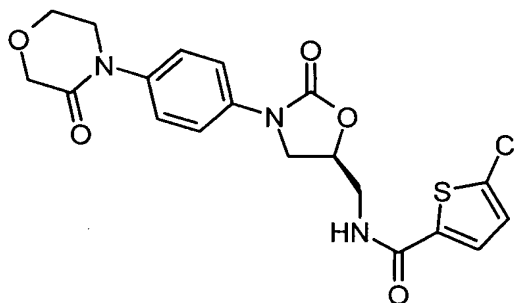
wobei

5 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden Formel



10

und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acylaminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

15

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

20

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Umfasst sind sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie  
5 die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt  
10 werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder  
15 Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie  
20 beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als „Hydrate“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenannte Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich  
25 ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche  
30 selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl, Alkanoylalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise

10 seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer

15 komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis

20 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

25 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl und Alkoxy-carbonyl.

Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

30 aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.



(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethoxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethoxy, Propionoxymethoxy, n-Butyroxymethoxy, i-Butyroxymethoxy, Pivaloyloxymethoxy, n-Hexanoyloxymethoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethoxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy bevorzugt ist.

(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyll. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige

aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl.

- 5 Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann
- 10 und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

- 15 Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden wie in WO 01/47919 beschrieben.

Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid (Rivaroxaban), die Verbindung aus Beispiel 44.

- 20 Eine bevorzugte Verbindung C) eines ADP Rezeptor Antagonisten ist ein P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinorezeptor Blocker.

Eine bevorzugte Verbindung C) eines ADP Rezeptor Antagonisten, insbesondere eines P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Rezeptor Blockers, ist ein Thienopyridin wie beispielsweise Clopidogrel (Plavix) oder Prasugrel, oder ein Adeninnucleotid Analoga wie beispielsweise Cangrelor.

- 25 Eine besonders bevorzugte Verbindung C) eines ADP Rezeptor Antagonisten, insbesondere eines P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Rezeptor Blockers, ist Clopidogrel (Plavix).

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) einem Oxazolidinon der Formel (I) mit

B) Acetylsalizylsäure und

C) Clopidogrel, Prasugrel oder Cangrelor.

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind daher auch Kombinationen von

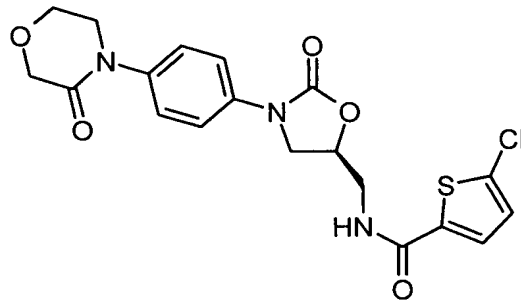
A) einem Oxazolidinon der Formel (I) mit

B) Acetylsalizylsäure und

5 C) Clopidogrel.

Ganz besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher die Kombination von

A) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid (Rivaroxaban) der Formel



10 mit

B) Acetylsalizylsäure und

C) Clopidogrel.

Ein niedrig dosierter FXa Inhibitor, wie Rivaroxaban (Beispiel 44), in der Kombination mit Acetylsalizylsäure und einem ADP Rezeptor Antagonisten, wie Clopidogrel, führt zu einer potenten synergistischen antithrombotischen Wirkung und ist der Wirkung der Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Acetylsalizylsäure oder der Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einem ADP Rezeptor Antagonisten sowie der Kombination von Acetylsalizylsäure und einem ADP Rezeptor Antagonisten alleine überlegen. Rivaroxaban, gegeben in Dosierungen, die in alleiniger Anwendung keine antithrombotische Wirkung zeigen, führt in Kombination mit Acetylsalizylsäure und Clopidogrel, einem P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Rezeptor Blocker (ADP Rezeptor Antagonist), zu einer erheblichen Wirksteigerung der antithrombotischen Wirkung der Plättchenaggregationshemmer in einem Thrombosemodell.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen geeignet.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, 5 Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken, thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

10 Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, sowie zur Prävention und Behandlung von kardiogenen 15 Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

20 Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Kombinationen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die 25 Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Inhibition des Tumorwachstums und Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser 30 Thromboembolien, bei Tumorphasen, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich. Sie können gegebenenfalls, ebenso wie Oxazolidinone der Formel (I), in subtherapeutisch wirksamen Dosen eingesetzt werden.

5 Für die Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, topical oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär).

10 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Kombinationen enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z.B. durch Mischen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

20 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Kombinationen in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 100 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, von der Art des Applikationsweges, der Art und Schwere der Erkrankung, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten  
30 werden muss. Es kann beispielsweise im Falle der Applikation größerer Mengen empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

- 5 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere von Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronar-
- 10 interventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken, thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

## Beispiele

### **A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

#### **1. Physiologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I)**

Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des  
5 Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch  
andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  
IC<sub>50</sub>-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC<sub>50</sub>-Werten für die Inhibierung anderer  
Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um  
10 das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden  
für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der  
Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) können  
durch folgende Methoden festgestellt werden.

#### **15 a) Testbeschreibung (in vitro)**

##### **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für  
den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem  
chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten  
20 durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10  
Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-  
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH =  
8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene  
25 Substrat (150 µmol/l Pefachrome<sup>®</sup> FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten  
Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der  
Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und  
daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

**a.2) Bestimmung der Selektivität**

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

**a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung**

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

**2. Physiologische Wirksamkeit der Kombinationen von Verbindungen der Formel (I)****a) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung in einem arteriovenösen Shunt Model in Ratten**

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) wurden durch intraperitoneale Gabe einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12mg/kg/50mg/kg). Thrombe wurden in einem arteriovenösen Shunt, in dem ein thrombogener Faden eingebunden war, in Anlehnung an die von PC Wong et al. (Wong PC, Crain EJ, Nguan O, Watson CA, Racanelli A. Antithrombotic actions of selective inhibitors of blood coagulation factor Xa in rat models of thrombosis Thrombosis Research 1996; 83: 117-126) beschriebene Methode erzeugt. Dazu wurden die linke Vena jugularis



und die rechte Arteria carotis freipräpariert. In die Arterie wurde ein 8 cm langer Polyethylenkatheter (PE60, Becton-Dickinson), gefolgt von einem 6 cm langen Tygenschlauch (R-3606, ID 3.2mm, Kronlab), der einen aufgerauten, thrombogenen und zu einer Doppelschlinge gelegten Nylonfaden (60 x 0,26 mm, Berkley Trilene) enthielt, eingebunden. In die Vena jugularis wurde ein 2 cm langer Polyethylenkatheter (PE60, Becton-Dickinson) eingebunden und über einen 6 cm langen Polyethylenkatheter (PE160, Becton-Dickinson) mit dem Tygenschlauch verbunden. Die Schläuche wurden mit physiologischer Kochsalzlösung vor Öffnung des Shunts gefüllt. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt, und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Der FXa-Inhibitor (wie Rivaroxaban) wurde den Tieren intravenös und Acetylsalizylsäure (ASS) und / oder ADP-Rezeptorantagonist (wie Clopidogrel) oral mittels Schlundsonde vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs verabreicht.

Tabelle 1: Synergistische antithrombotische Wirkung der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Acetylsalizylsäure und einem ADP-Rezeptorantagonisten

| Substanz               | Beispiel 44            | Clopi + ASS            | Beispiel 44 + Clopi + ASS |
|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| [mg/kg]                | 0.01 iv                | 1 po + 3 po            | 0.01 iv + 1 po + 3 po     |
| Thrombus Reduktion [%] | 18                     | 20                     | 43                        |
|                        | p> 0.05<br>kein Effekt | p> 0.05<br>kein Effekt | P< 0.001<br>Wirkung       |

| Substanz                      | Beispiel 44            | Clopi + ASS                    | Beispiel 44 + Clopi + ASS |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| [mg/kg]                       | 0.03 iv                | 1 po + 3 po                    | 0.03 iv + 1 po + 3 po     |
| Thrombusgewichtsreduction [%] | 20                     | 26                             | 43                        |
|                               | p> 0.05<br>kein Effekt | p< 0.05<br>schwache<br>Wirkung | P< 0.001<br>Wirkung       |

15 Clopi = Clopidogrel, ASS = Acetylsalizylsäure (Aspirin)

Wie in Tabelle 1 gezeigt, wird mit der Kombination von Rivaroxaban (Beispiel 44) mit Acetylsalizylsäure und einem ADP Rezeptor Blocker, wie Clopidogrel, eine synergistische Wirkung erzielt, d. h., die drei Komponenten verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. In der

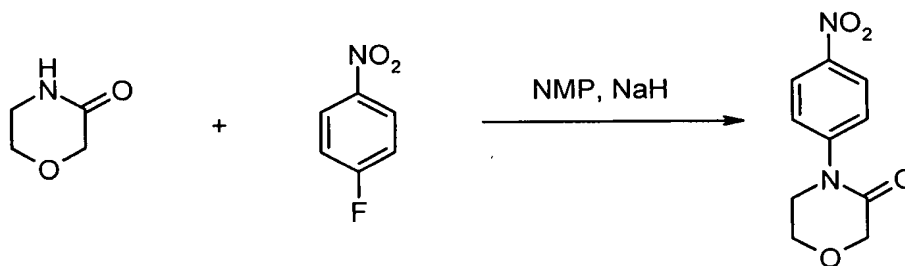
Einzelosierung ist Rivaroxaban (Beispiel 44) unwirksam und die Kombination der beiden Aggregationshemmer ist auch unwirksam bzw. nur sehr schwach wirksam. Die Kombination der drei Verbindungen führt dagegen zu einer hoch signifikanten Verminderung des Thrombusgewichts. Durch die Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit  
5 Acetylsalizylsäure und einem ADP Rezeptor Blocker kann daher die antithrombotische Therapie erheblich verbessert werden.

**B Herstellungbeispiele****Ausgangsverbindungen**

Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998,39,8483 beschrieben.

Die substituierten Aniline können erhalten werden, indem man z.B. 4-Fluornitrobenzol, 2,4-Difluornitrobenzol oder 4-Chlornitrobenzol mit den entsprechenden Aminen oder Amiden in Gegenwart einer Base umsetzt. Dies kann auch unter Verwendung von Pd-Katalysatoren wie Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (US3279880).

**I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol**

15 In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtemperatur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt.

20 Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus

25 Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,08 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,49 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,61 (d, 2 H,  $^3J=8,95$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 8,28 (d, 2 H,  $^3J=8,95$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

MS (r.I.%) = 222 (74,  $\text{M}^+$ ), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

5 Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol

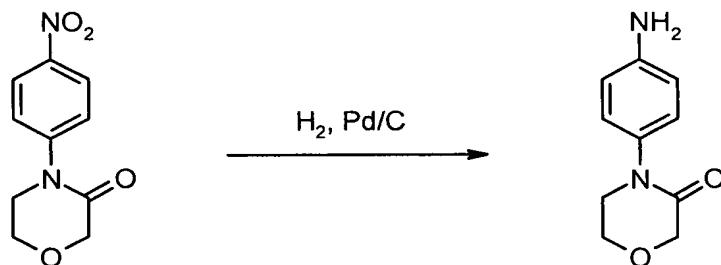
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

10 3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

## II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin



15 In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei  $70^\circ\text{C}$  und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

20  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,27 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,68 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 7,03 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

MS (r.I.%) = 192 (100,  $\text{M}^+$ ), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)anilin

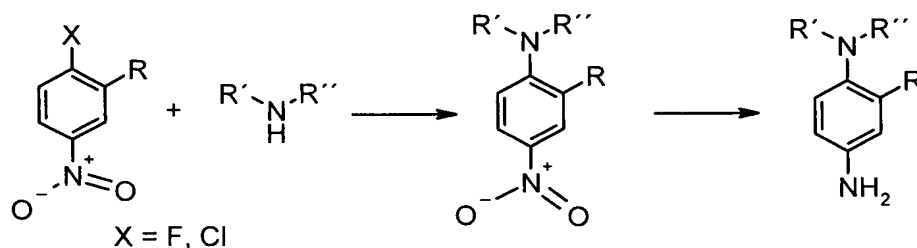
4-(N-Piperidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)anilin

4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

5 3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)anilin

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen und 1-Chlor-4-nitrobenzolen mit primären oder sekundären Aminen und anschließender Reduktion**



- 10 Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril
- 15 gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

- Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder Ethanol/Dichlormethan-Gemischen gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle
- 20 (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

- Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die
- 25 Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise

- innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

**III-1. Tert.-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

10 **III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

**III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

- 15 HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

**III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

**III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

**III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

**III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

**III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat**

5 MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**III-9. [1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

10 **III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamin**

ausgehend von 2-Methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

15 **III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

**III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

**III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid**

MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin**

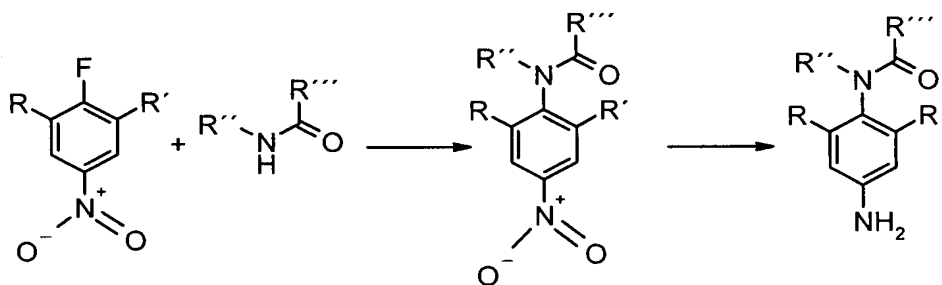
MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

**III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon**

5 MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen mit Amiden und anschließender Reduktion**

- 10 Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT gerührt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt
- 15 kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

- Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC
- 20 (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

- Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das
- 25 Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv



aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

5 **IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 245 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.98 min

**IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 261 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.54 min.

**IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 227 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.96 min.

**IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinon**

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.71 min.

**IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzotrionitril**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 218 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.85 min.

20 **IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 211 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 221 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.77 min.

**5 IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 208 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.60 min.

**IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinon**

10 ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinon**

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 350 002):

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);

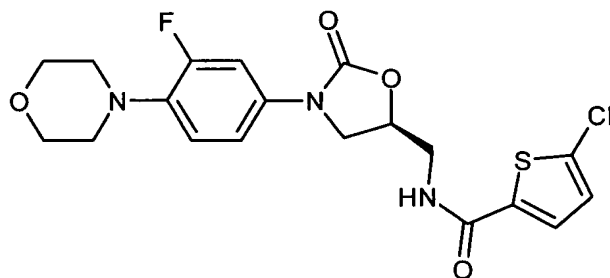
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Synthesebeispiele**

Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

**Beispiel 1**

- 5 **Herstellung von 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



- (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur
- 15 Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

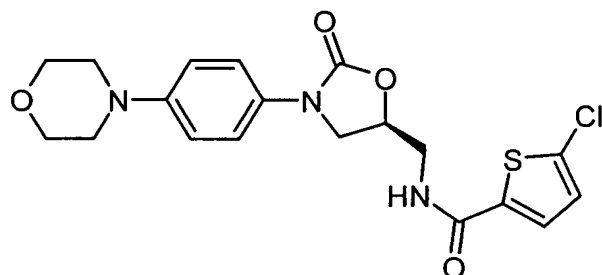
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

**Beispiel 2**

**5-Chloro-N-[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbammat über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

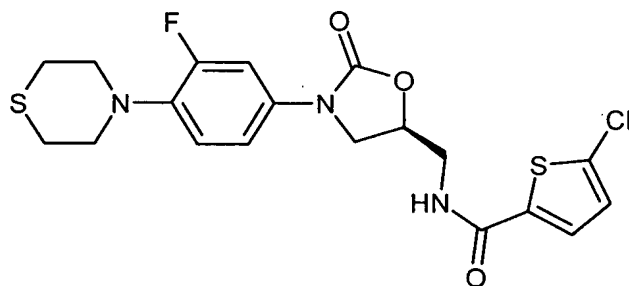
Smp.: 198°C;

5  $IC_{50}$ -Wert = 43 nM;

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

### Beispiel 3

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamid**



10

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

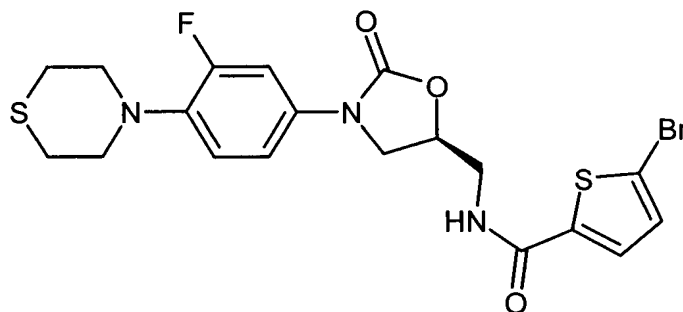
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

15  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

**Beispiel 4**

**5-Brom-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

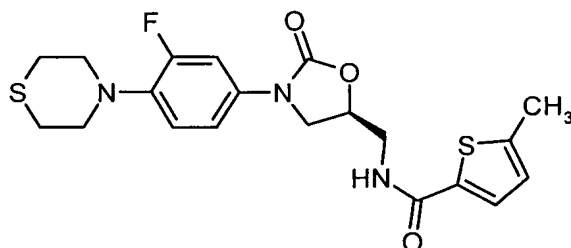


5 wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

**Beispiel 5**

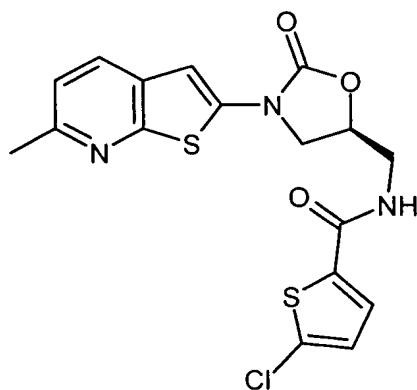
**N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid**



10

wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

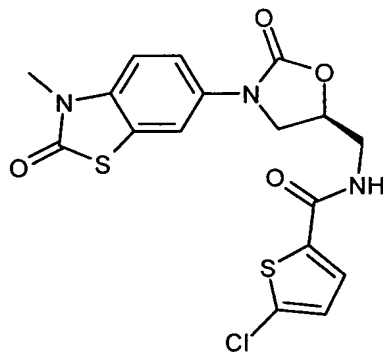
**Beispiel 6****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

**Beispiel 7**

- 10 **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

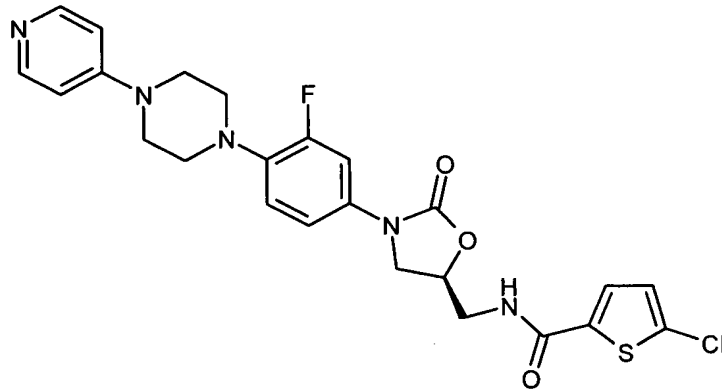


wird analog aus 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

**Beispiel 8**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

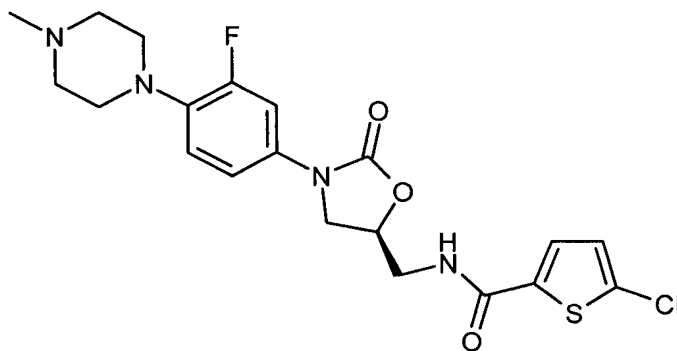


- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino] phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

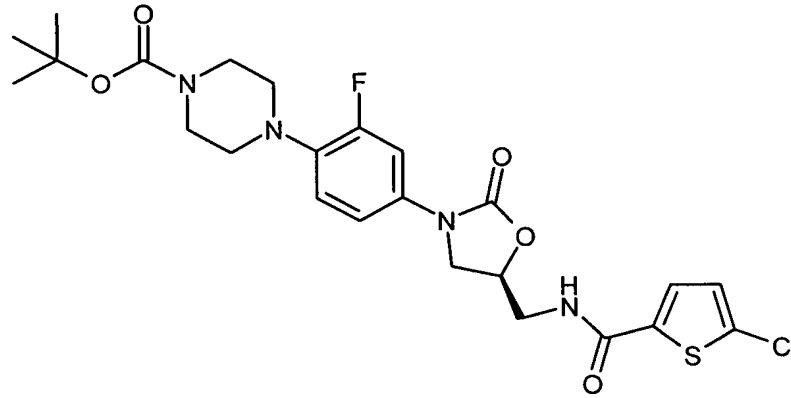
MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

**Beispiel 9**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

**Beispiel 10****5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

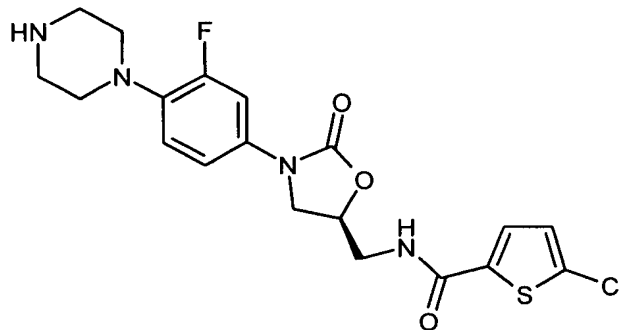
- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

**Beispiel 11**

- 10 **5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

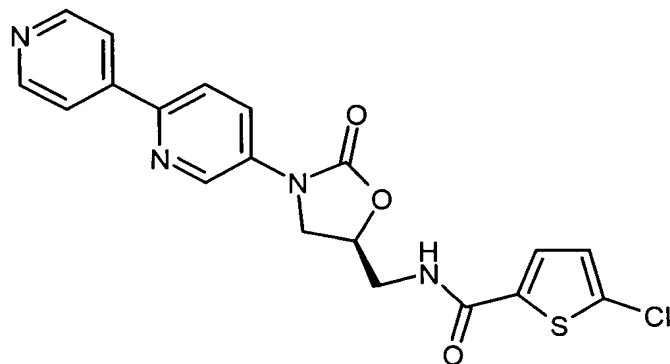
IC<sub>50</sub>-Wert = 140 nM;



<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

### **Beispiel 12**

#### **5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



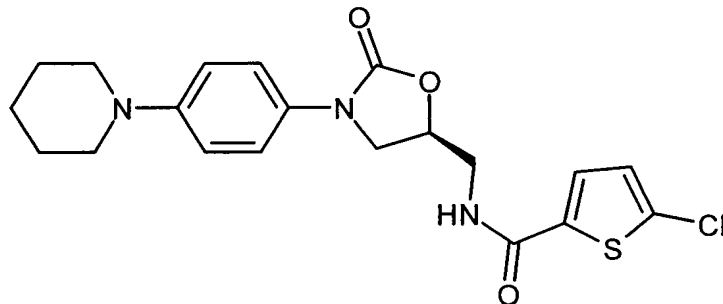
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

10 MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

### **Beispiel 13**

#### **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



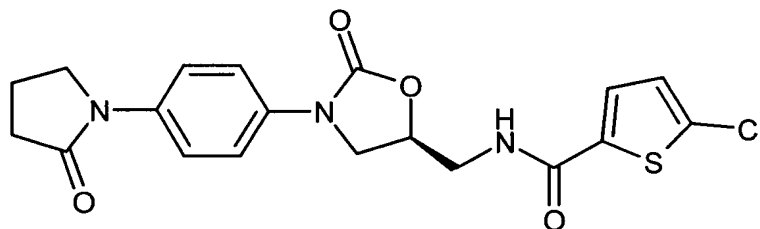
15 wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.

### **Beispiel 17**

#### **5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC<sub>50</sub>=  
 10 4 nM auf (Testmethode für den IC<sub>50</sub>-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1)  
 15 „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

Smp.: 229°C;

$R_f$ -Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%),  
 20 215(52%), 145 (100%);

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbammat hinzu. Anschließend gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-  
5 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-  
10 Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N<sup>^</sup>-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

15 Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### 20 **Beispiel 18**

##### **5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-  
25 1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC<sub>50</sub>=40 nM;

Smp.: 216°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

#### **Beispiel 19**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-

5 thiophencarboxamid.

IC<sub>50</sub>=270 nM;

Smp.: 181°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

**Beispiel 36**

10 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 2-Methyl-4-(4-morpholinyl)anilin (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1948, 70, 2223):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

15 HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

**Beispiel 37**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

20 ausgehend von 3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilin (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.* 1977, 66, 1204):

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl<sub>2</sub>-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC<sub>50</sub>: 33 nM

**Beispiel 38**

**5-Chloro-*N*-{((5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Morpholinylsulfonyl)anilin (Adams *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 486 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

5 HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.07 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 39****5-Chloro-*N*-{((5*S*)-3-[4-(1-azetidinyllsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

10 ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 473 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.10 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.84 μM

**Beispiel 40**

15 **5-Chloro-*N*-{((5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

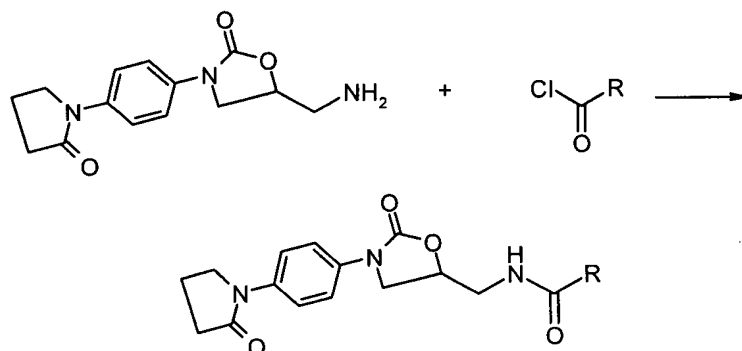
ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

20 HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

**Allgemeine Methode zur Acylierung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit Carbonsäurechloriden.**



Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1  
 5 molare Lösung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus  
 Beispiel 45) (1.0 eq.) und absolutem Pyridin (ca. 6 eq) in absolutem Dichlormethan getropft. Die  
 Mischung wird ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ca. 5.5 eq PS-Trisamine (Argonaut  
 Technologies) zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, nach Verdünnen mit  
 Dichlormethan/DMF (3:1) filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/DMF gewaschen) und das  
 10 Filtrat eingengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC  
 gereinigt.

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

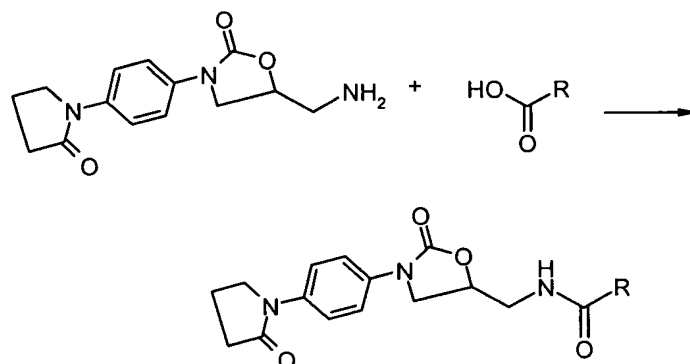
15 ***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-  
 carboxamid**

LC-MS (Methode 6):  $m/z$  (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS:  $rt$  (%) = 3.04 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Acylderivaten ausgehend von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und Carbonsäuren**



Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden  
 5 entsprechende Carbonsäure (ca. 2 eq) und eine Mischung aus absolutem Dichlormethan/DMF (ca.  
 9:1) gegeben. Nach ca. 15 min leichtem Schütteln bei Raumtemperatur wird 5-(Aminomethyl)-3-  
 [4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) hinzugesetzt und  
 die Mischung über Nacht geschüttelt, bevor vom Harz abfiltriert (nachgewaschen mit  
 Dichlormethan) und das Filtrat eingengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch  
 10 präparative RP-HPLC gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

**5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15 LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.16 μM

**Beispiel 43**

20 **5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);

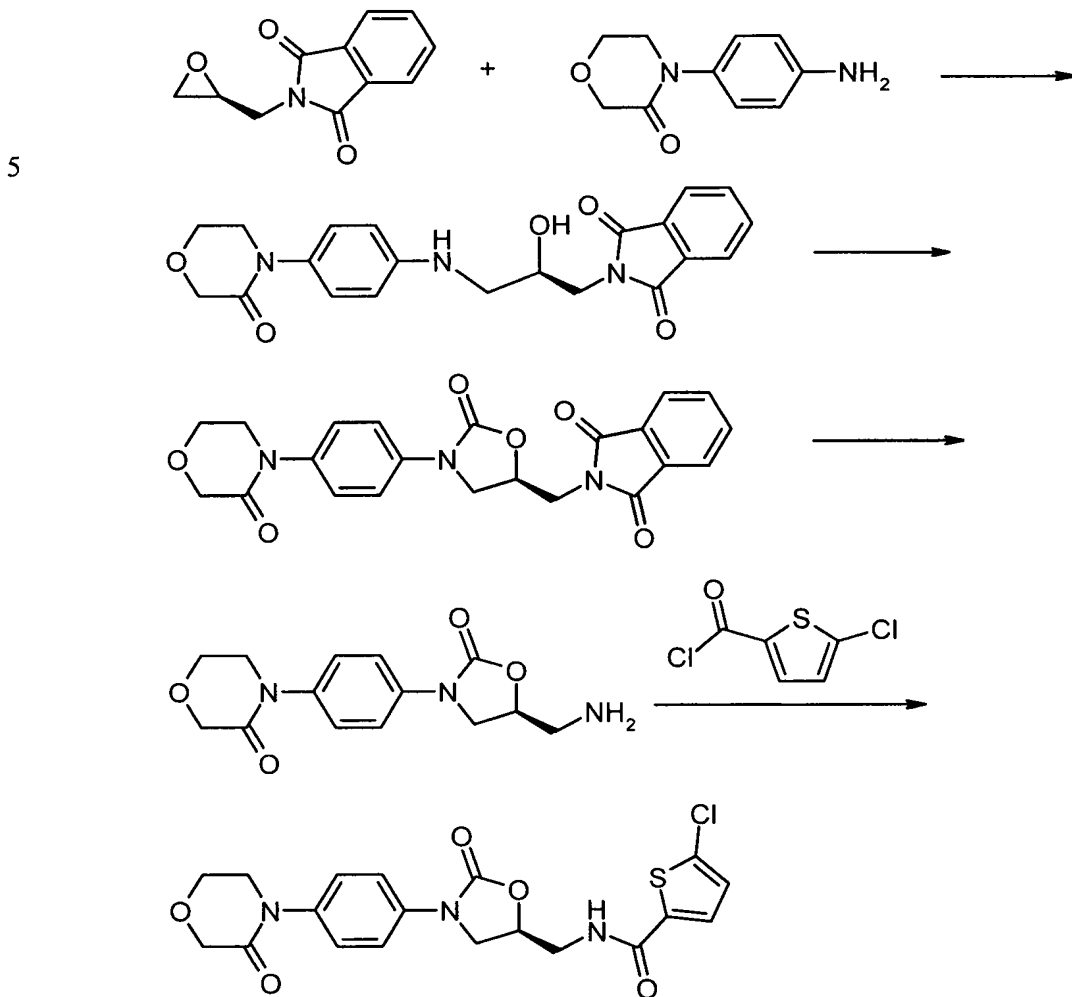
LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).



IC<sub>50</sub>: 0.014 μM

**Beispiel 44**

**5-Chloro-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



a) 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion:

Eine Suspension von 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die

vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 418 ( $[M+Na]^+$ , 84), 396 ( $[M+H]^+$ , 93);

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.34 (100).

**b) 2-((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion:**

10 Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt  
15 und weitere 12 h bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 422 ( $[M+H]^+$ , 100);

20 HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.37 (100).

**c) 5-Chloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid:**

Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die  
25 Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das  
30 Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von

Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

5 Smp: 232-233°C;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 9.05-8.90 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd,  $J = 6.1$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100, Cl-Muster);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 3.60 (100);

$[\alpha]_D^{21} = -38^\circ$  (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

$\text{IC}_{50}$ : 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

15 **Beispiel 45**

**5-Methyl-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 831 ( $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , 100), 416 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 66);

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.65 (100).

20  $\text{IC}_{50}$ : 4.2 nM

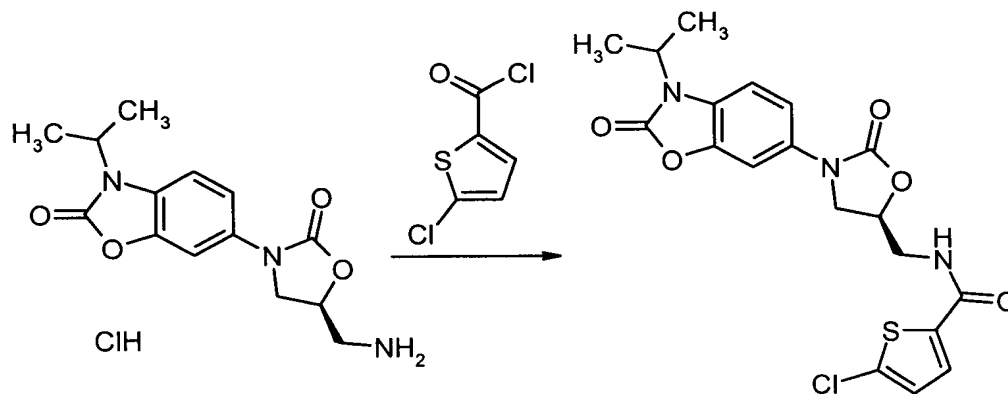
**Beispiel 46**

**5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100, Br-Muster);

25 HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.87 (100).

$\text{IC}_{50}$ : 0.3 nM

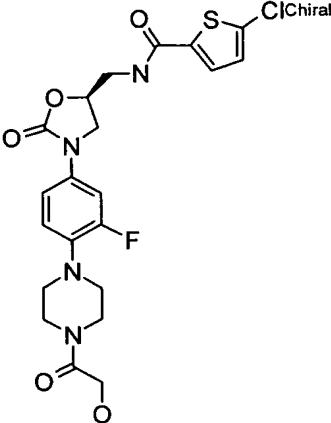
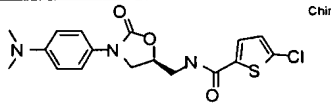
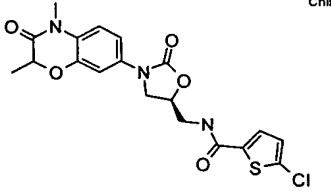
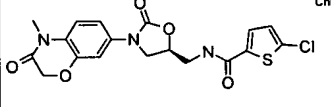
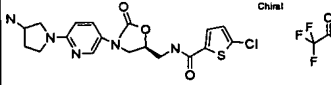
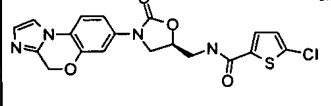
**Beispiel 47****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

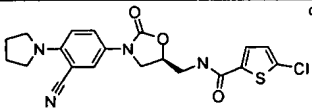
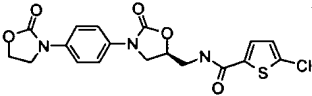
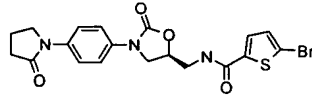
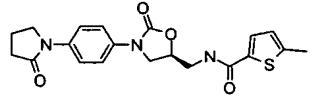
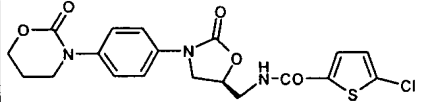
- 5 200 mg (0.61 mmol) 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel,
- 10 Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

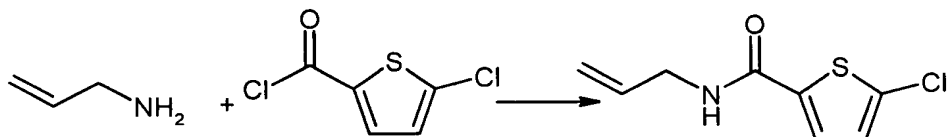
| Beispiel-Nr. | Struktur  | Smp. [°C]  | IC <sub>50</sub> [μM] |
|--------------|---|--|-----------------------|
| 48           |    | 210  | 0,12                  |
| 49           |    | 234  | 0,074                 |
| 50           |  | 195  | 1,15                  |
| 51           |  | 212  | 1,19                  |
| 52           |  | 160  | 0,19                  |
| 53           |  | MS (ESI):<br>m/z (%) =<br>431 ([M+H] <sup>+</sup> ,<br>100), Cl-<br>Muster | 0,74                  |

| Beispiel-Nr. | Struktur  | Smp. [°C] | IC <sub>50</sub> [μM] |
|--------------|---|-----------|-----------------------|
| 54           |  <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino-benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p> | 221       | 0,13                  |
| 55           |  <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)-oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>   | 256       | 0,04                  |
| 56           |    | 218       | 0,004                 |
| 57           |    | 226       | 0,58                  |
| 58           |   | 228-230   |                       |

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 und 58 bis 139 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

### Beispiel 20

#### 5 Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid



Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g , 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im  
5 Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

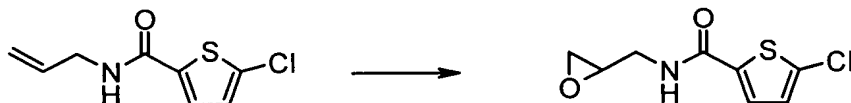
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.96 min (98.9).

#### 10 **Beispiel 21**

##### **Darstellung von 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



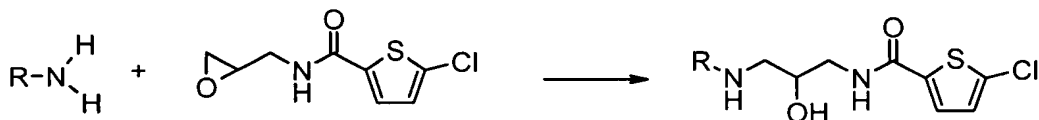
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung  
15 wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

20 Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 253 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

**Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**  
25



- 5 Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

10 **Beispiel 22**

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.87 min (97.9).

**Beispiel 23**

15 **5-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.04 min (100).

**Beispiel 24**

**5-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.12 min (100).

**Beispiel 25**

**5-Chloro-*N*-[3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);



HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.60 min (95.4).

**Beispiel 26**

**5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

**Beispiel 58**

**tert-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **1997**; 1921-1926):

10 MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).

**Beispiel 59**

**tert-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenylcarbamate**

15 Ausgehend von *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenyldiamin:

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).

**Beispiel 60**

**tert-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propylcarbamate**

20

Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; **1955**; 596; 204):

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.57 (97).

**Beispiel 61****5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

800 mg (3.8 mmol) 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinon und 700 mg (3.22 mmol) 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Ethanol und 1 ml Wasser 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, saugt von ausgefallenen Kristallen nach Behandeln mit Essigester ab und erhält durch Chromatographie der Mutterlauge 276 mg (17 % d. Th.) der Zielverbindung.

R<sub>f</sub> (Essigester): 0.25.

10 **Beispiel 62****(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 311 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.79 (100).

15 **Beispiel 63****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon:

MS (ESI): m/z (%) = 410 ([M+H]<sup>+</sup>, 50), Cl-Muster;

20 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.58 (100).

**Beispiel 64****N-[3-{{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von N-(4-Aminophenyl)-N-cyclopropylacetamid:

25 MS (ESI): m/z (%) = 408 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.77 (100).

**Beispiel 65**

**N-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von N-(4-Aminophenyl)-N-methylacetamid:

MS (ESI): m/z (%) = 382 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

**Beispiel 66**

10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

MS (ESI): m/z (%) = 378 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

15 **Beispiel 67**

**Tert.-butyl 1-{4-[(3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl}amino]phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 480 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

20 **Beispiel 68**

**1-{4-[(3-{{(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl}amino]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

**Beispiel 69**

**1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);

- 5 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 70**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 100);

- 10 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 71**

**1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 423 (M+H, 100);

- 15 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 72**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

- 20 HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 73**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.49$  min.

**Beispiel 74**

**Ethyl-1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino}phenyl}-2-piperidincarboxylat**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 466 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.02$  min.

**Beispiel 75**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidiny]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.48$  min.

**Beispiel 76**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)-phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100).

HPLC (Methode 5):  $rt = 1.74$  min.

**Beispiel 77**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 448 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.30$  min.

**Beispiel 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

**Beispiel 79**

**5** **5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 444 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

**Beispiel 80**

**10** **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

**Beispiel 81**

**15** **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 82**

**20** **5-Chloro-N-(3-{{[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

**Beispiel 83**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

5 **Beispiel 84**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

10 **Beispiel 85**

**5-Chloro-N-(3-{{3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

15 **Beispiel 86**

**N-(3-{{3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

20 **Beispiel 87**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 88**

**N-(3-{{[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);

- 5 HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

**Beispiel 89**

**N-(3-{{[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);

- 10 HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

**Beispiel 90**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);

- 15 HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 91**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);

- 20 HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

**Beispiel 91a**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

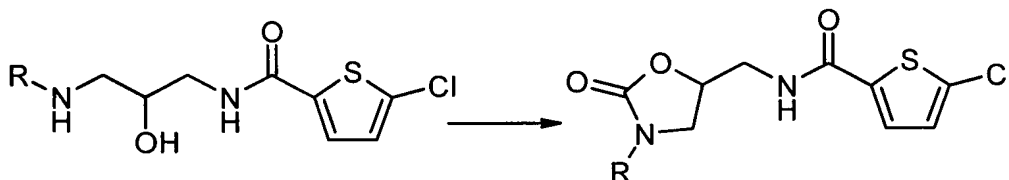
- 25 Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):



MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.66 min.

**Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



Zu einer Lösung von substituiertem *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**15 Beispiel 27**

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.33 min (100).

**Beispiel 28**

**20 5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.13 min (100).

**Beispiel 29**

**5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 4.12 min

5 **Beispiel 30**

**5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 4.17 min

10 **Beispiel 92**

***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbamate**

ausgehend von Beispiel 58:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

15 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.51 (98.5).

**Beispiel 93**

***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbamate**

ausgehend von Beispiel 59:

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.41 (100).

**Beispiel 94**

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-ylmethylcarbamate**

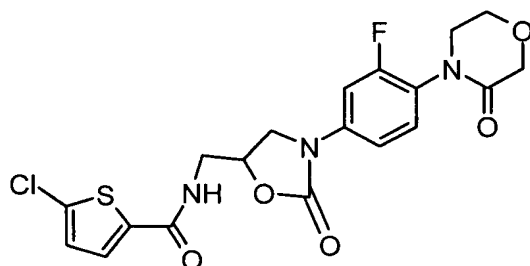
ausgehend von Beispiel 60:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.97 (100).

### **Beispiel 95**

#### **5 5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht.
- 10 Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

- NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):* δ= 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H),
- 15 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

### **Beispiel 96**

#### **5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI): m/z (%) = 359 ([M+Na]<sup>+</sup>, 71), 337 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

- 20 HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

### **Beispiel 97**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 63:

MS (ESI): m/z (%) = 458 ([M+Na]<sup>+</sup>, 66), 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

5 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.89 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.4 nM

**Beispiel 98****N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10 ausgehend von Beispiel 64:

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+Na]<sup>+</sup>, 55), 434 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.05 (100).

IC<sub>50</sub>: 50 nM

**Beispiel 99**

15 **N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

**Beispiel 100**

20 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

**Beispiel 101**

**Tert.-butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

5 **Beispiel 102**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

10 **Beispiel 103**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

15 **Beispiel 104**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

20 **Beispiel 105**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

**Beispiel 106**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

**Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

**Beispiel 109**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

**Beispiel 110**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

**Beispiel 111**

**5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

**Beispiel 112**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

**Beispiel 113**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

**Beispiel 114**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

**Beispiel 115**

**5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

**Beispiel 116**

5 **5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-  
2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

**Beispiel 117**

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-  
2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

**Beispiel 118**

15 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-  
2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

**Beispiel 119**

20 **5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-  
yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

**Beispiel 120**



**N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 465 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

5 **Beispiel 121**

**5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 452 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

10 **Beispiel 122**

**N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

15 **Beispiel 123**

**N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 451 (M+H, 100);

HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

20 **Beispiel 124**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

**Beispiel 125**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

- 5 HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

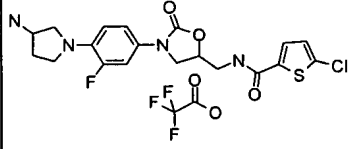
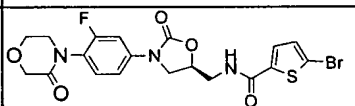
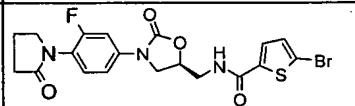
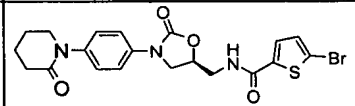
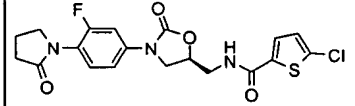
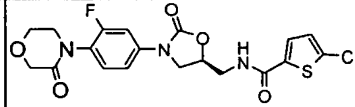
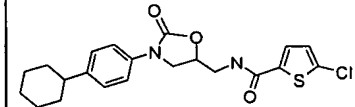
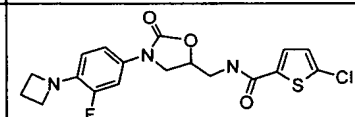
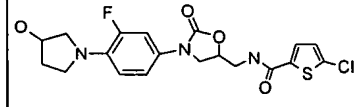
**Beispiel 125a**

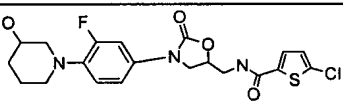
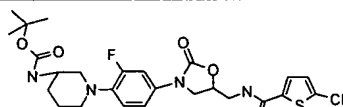
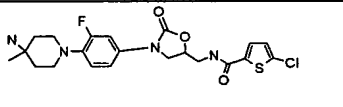

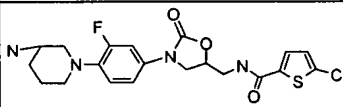

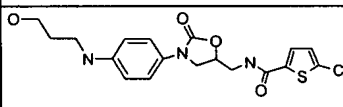
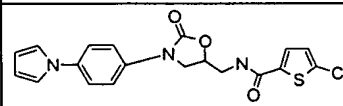
**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

- 10 HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

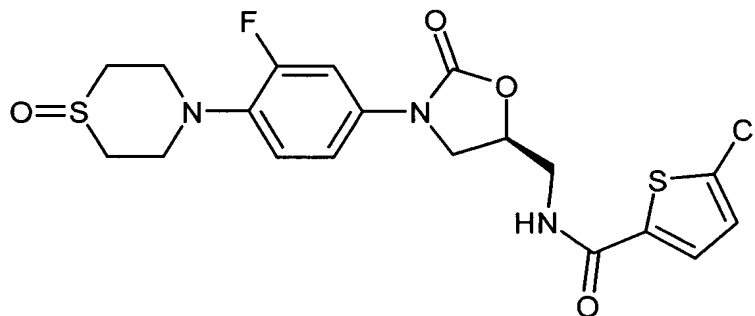
| Beispiel-Nr. | Struktur  | Smp. [°C] | IC <sub>50</sub> [μM] |
|--------------|---|-----------|-----------------------|
| 126          |    | 229Z      | 0,013                 |
| 127          |    | 159       | 0,0007                |
| 128          |    | 198       | 0,002                 |
| 129          |    | 196       | 0,001                 |
| 130          |  | 206       | 0,0033                |
| 130a         |  | 194       |                       |
| 131          |  | 195       | 0,85                  |
| 132          |  | 206       | 0,12                  |
| 133          |  | 217       | 0,062                 |

| Beispiel-Nr. | Struktur   | Smp. [°C] | IC <sub>50</sub> [µM] |
|--------------|--|-----------|-----------------------|
| 134          |  <p>aus 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-3-<br/>ol (Tong,L.K.J. et al.;<br/>J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).</p> | 207       | 0,48                  |
| 135          |   | 202       | 1,1                   |
| 136          | <br>                       | 239       | 1,2                   |
| 137          | <br>                   | 219       | 0,044                 |
| 138          |   | 95        | 0,42                  |
| 139          |   | 217       | 1,7                   |

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

**Beispiel 14**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 5 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den
- 10 Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

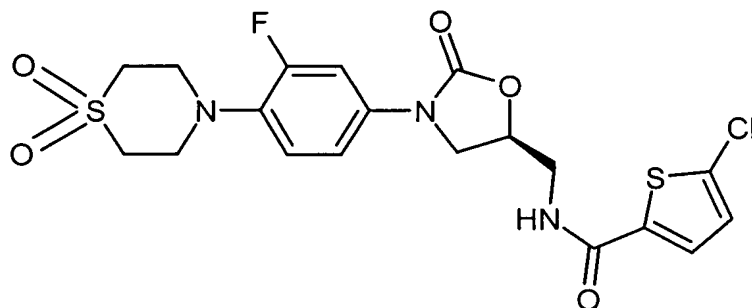
R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 1.1 µM;

- 15 MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15**

**Darstellung von 5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



Man versetzt 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238°C;

$R_f$  (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

#### 15 **Beispiel 16**

##### **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid**

wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten**

- Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.
- 10 Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingengt.
- Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

20 **Beispiel 31:**

**N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

25 **Beispiel 32:**

**5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

**Beispiel 33:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

- 5 HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

**Beispiel 34:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

- 10 HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

**Beispiel 35:**

**N-[(3-{3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

- 15 HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

**Beispiel 140**

**5-Chloro-N-[(3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

- 20 HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 141**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);



HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 142**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 143**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

**Beispiel 144**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

15 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

**Beispiel 145**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

**Beispiel 146**

**N-[(3-{4-[2-Anilino-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 469 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 147**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von BOC-Aminoschutzgruppen:

**10 Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):**



- Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei
- 15 Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder
- 20 Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

**Beispiel 148**

**N-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 25 ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.68 (98).

IC<sub>50</sub>: 2.2 µM

### **Beispiel 149**

*N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

5 ausgehend von Beispiel 93:

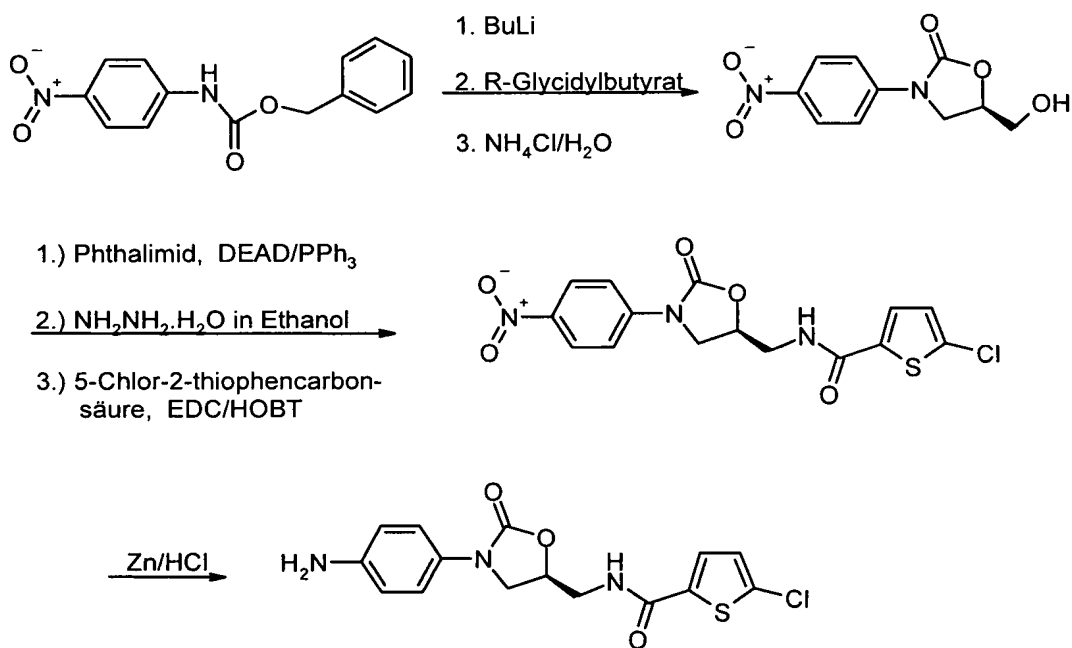
MS (ESI): m/z (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.50 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 µM

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt

10 (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):



### **Beispiel 150**

*5-Chloro-N*-{[3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

15 ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

IC<sub>50</sub>: 2 µM

### Beispiel 151

#### 5 **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

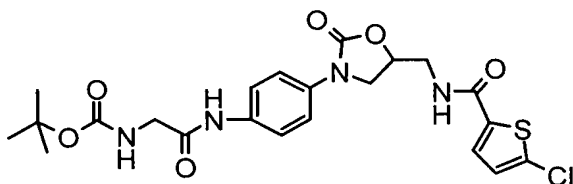
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 µM

- 10 Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

### Beispiel 152

#### **5-Chloro-N-({3-[4-(N-tert.-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

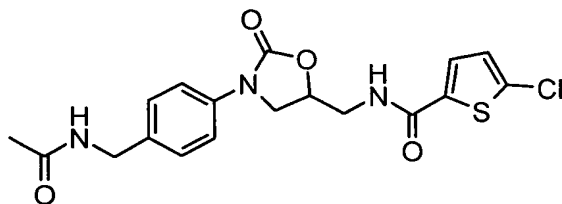


15

- Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) N-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) N-{{3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);
- 20

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

**Beispiel 153*****N*-[(3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml, 0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

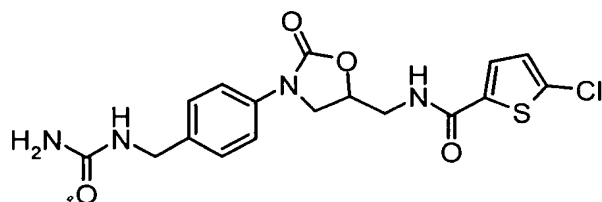
- 10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.78 (97).

IC<sub>50</sub>: 0.6 μM

**Beispiel 154**

- 15 ***N*-{[3-(4-[(Aminocarbonyl)amino]methyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



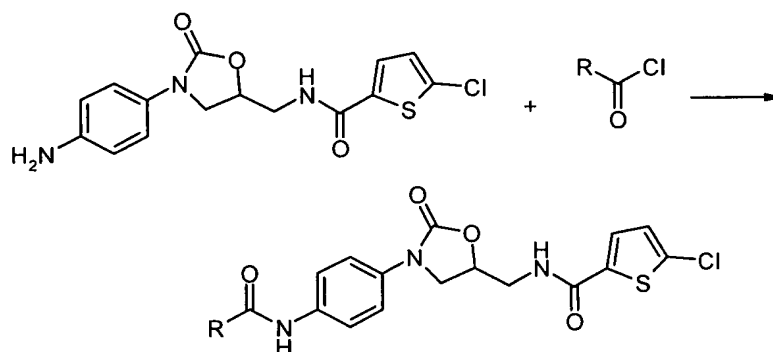
- Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft.
- 20 Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.67 (83).

IC<sub>50</sub>: 1.3 µM

**Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:**



5

Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.

10

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 155**

***N*-{[3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

15

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.2 µM

**Beispiel 156**

**5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20

LC-MS: m/z (%) = 462 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3 μM

**Beispiel 157**

5 **5-Chloro-N-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 424 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.73 μM

10 **Beispiel 158**

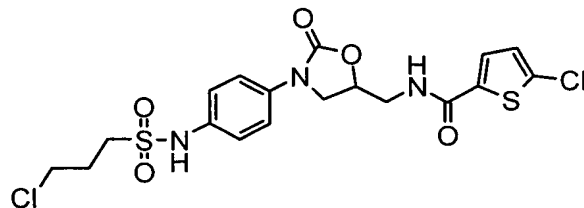
**N-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

IC<sub>50</sub>: 0.46 μM

15 **Beispiel 159**

**5-Chloro-N-[[3-(4-{{[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino}phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



- Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und  
 20 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-  
 {{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus  
 Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht  
 bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies)

und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

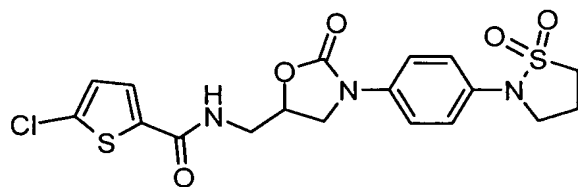
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

5 LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.82 (91).

IC<sub>50</sub>: 1.7 μM

### **Beispiel 160**

**5-Chloro-N-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



10

Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-N-{{3-(4-{{(3-chloropropyl)sulfonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

15

MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

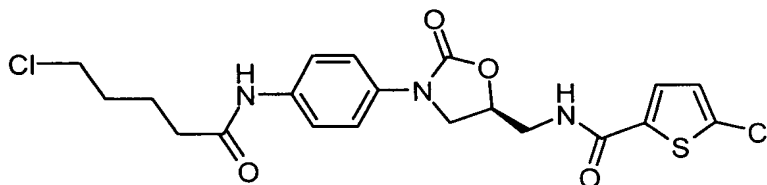
LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).

20 IC<sub>50</sub>: 0.14 μM

### **Beispiel 161**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



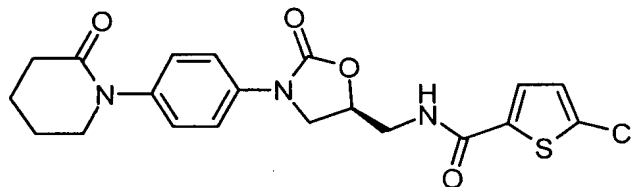


0.5 g (1.29 mmol) N-[[*(5S)*-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

Smp.: 211°C.

### Beispiel 162

5-Chloro-N-(((*5S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinyloxy)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamid



Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-(((*5S*)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamid (aus Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

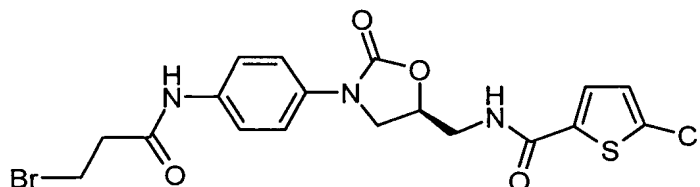
Smp.: 205°C;

*NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

**Beispiel 163**

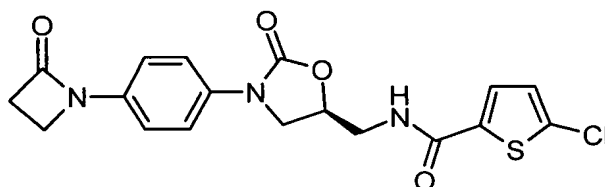
**5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



5 wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



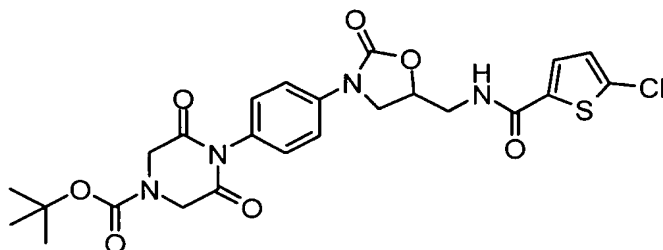
10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 406 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Beispiel 165**

15 *tert*-Butyl 4-{4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat



Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBT, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie);

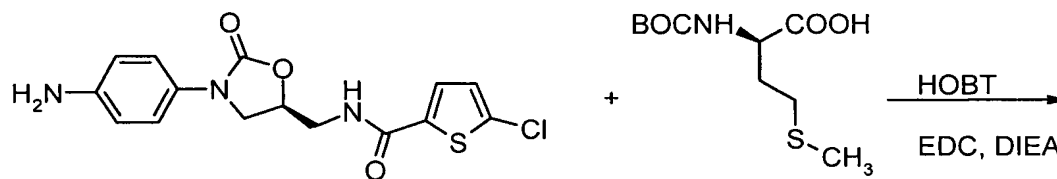
10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

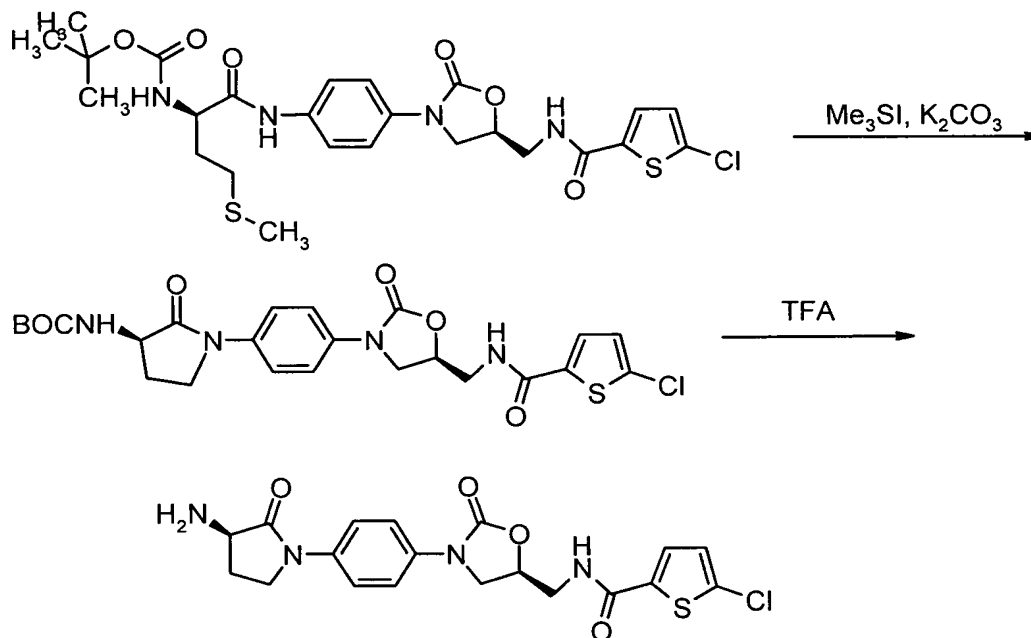
HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.39 (90).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

### Beispiel 166

15 ***N*-[[(5*S*)-3-{4-[*(3R)*-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**





**N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino]methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid**

- 5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand
- 10 mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 – Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

**tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino]methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat**

- 20 170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino]methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2

ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.4 (s, 1H, BOC), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.25 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s, 1H).

10 **N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**

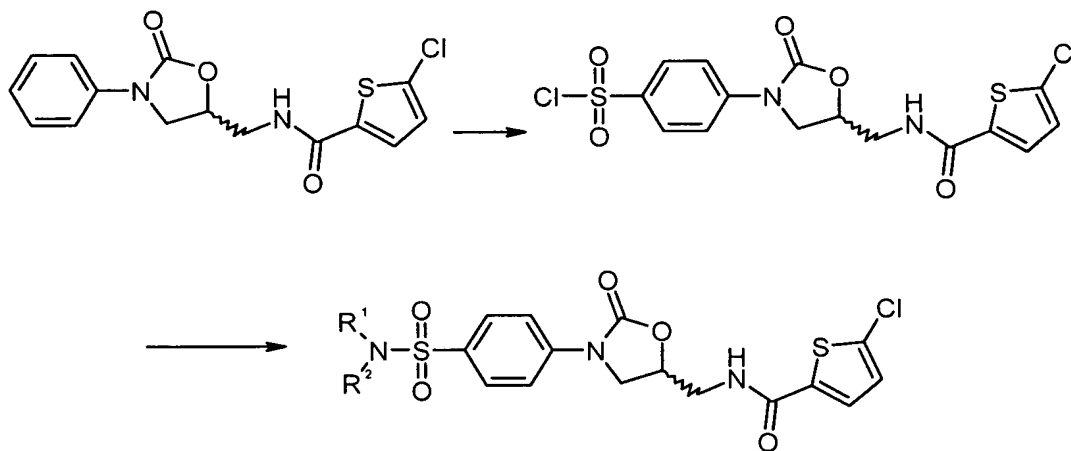
- Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt  
15 (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t, 1H, NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

**Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



5 Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

10 Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 167**

15 **5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100), 470 ([M+H]<sup>+</sup>, 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.34 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.5 μM

**Beispiel 168**

**5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 499 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

- 5 HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 3.3 (100).

**Beispiel 169**

**5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

- 10 HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.4 (100).

**Beispiel 170**

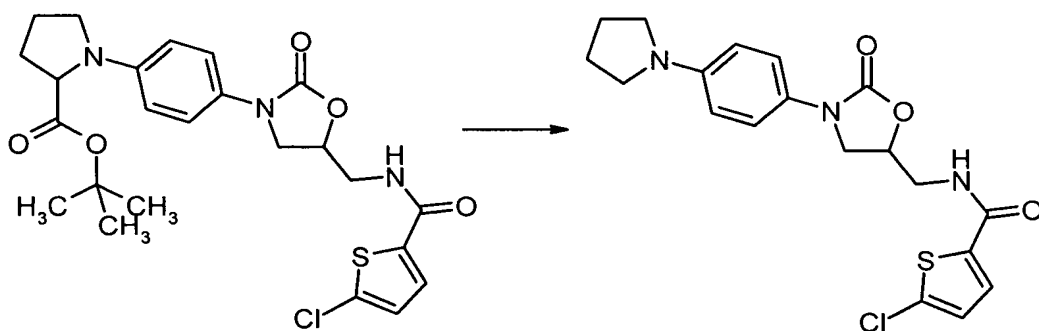
**5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidiny]sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 500 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

- 15 HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.9 (100).

**Beispiel 171**

**5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit  
 5 Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/konz. wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorrangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist Minuten):

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

15 [2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

25 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A



[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

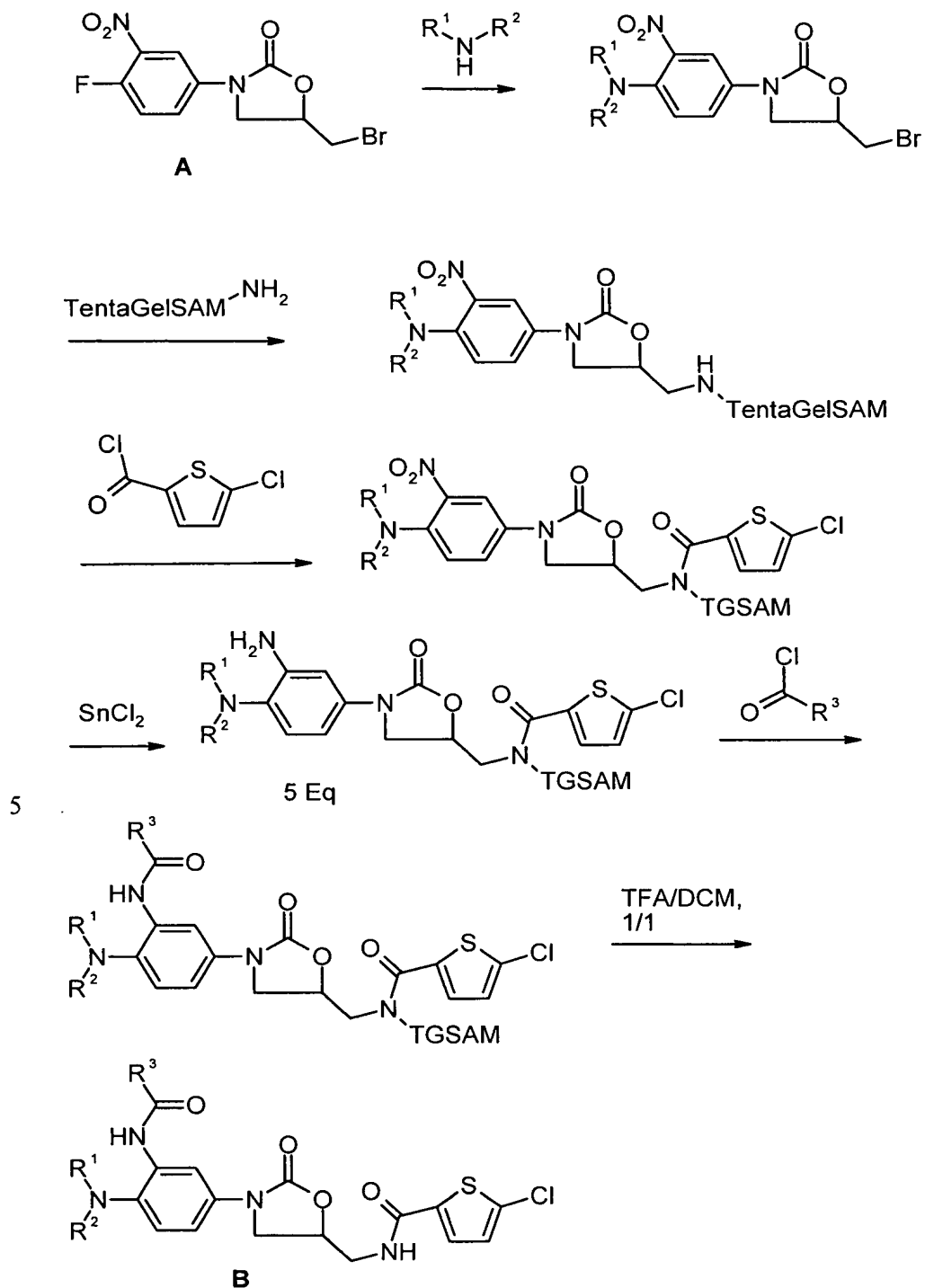
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

## 5 Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese

Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit SnCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert

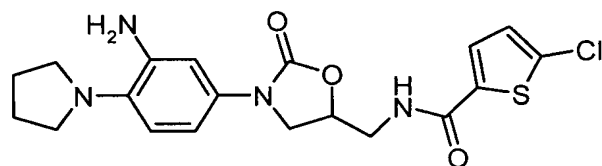
und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.



Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

**Beispiel 172**

**N-((3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



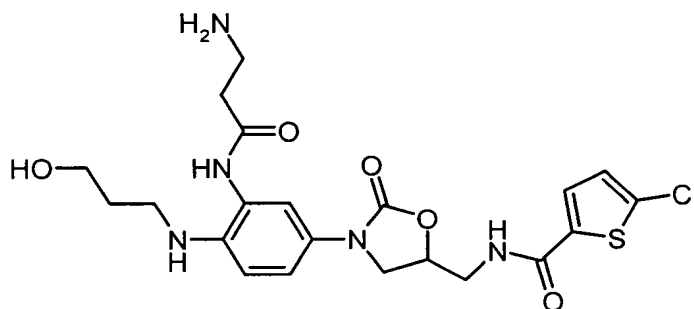
5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung  
 10 verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03,  
 15 dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

**Beispiel 173**

**N-[(3-{3-( $\beta$ -Alanilamino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



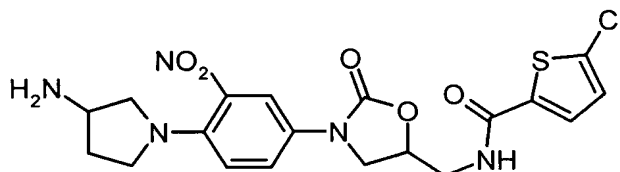
20 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc- $\beta$ -Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei

Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 5 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

#### **Beispiel 174**

**N-({3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

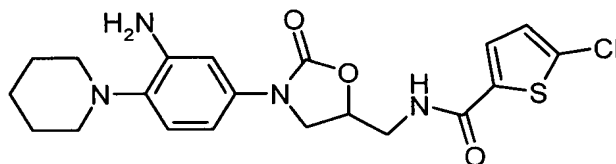


10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidiny-carbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50–3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88–4.00, m, 2 H; 4.14 – 4.21, t, 1 H; 4.85 – 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

#### **Beispiel 175**

20 **N-({3-[3-amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



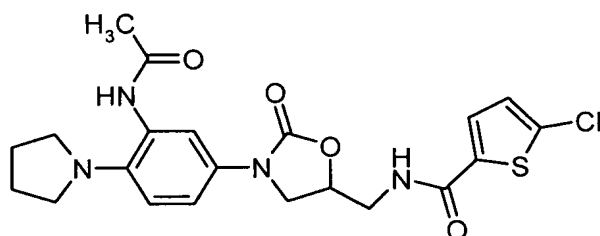
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase

abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

### **Beispiel 176**

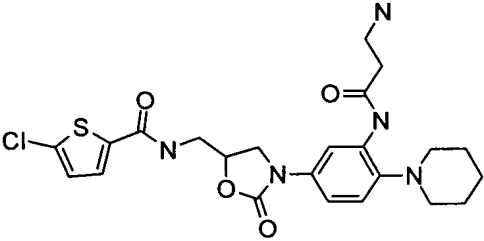
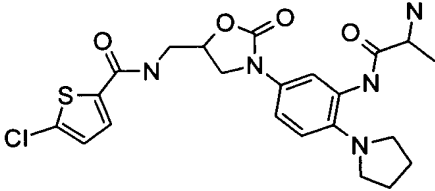
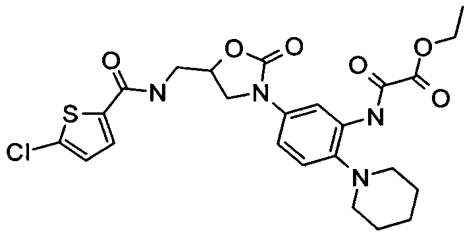
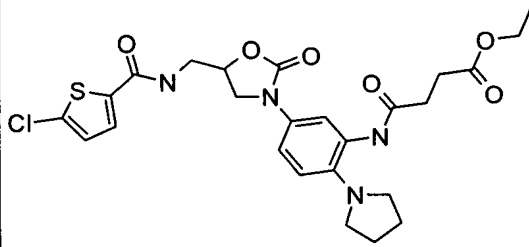
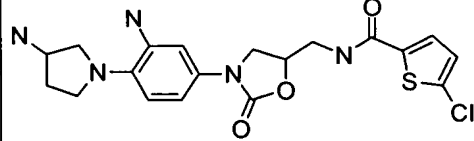
**N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

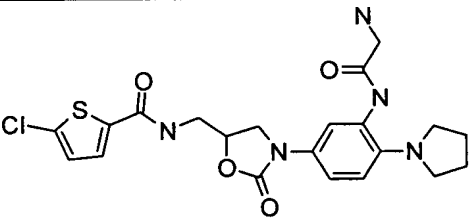
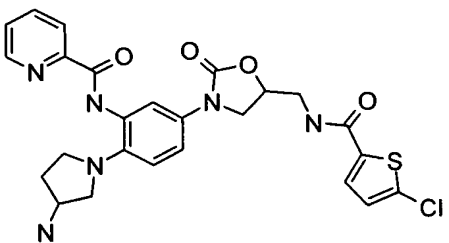
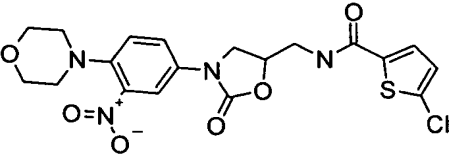
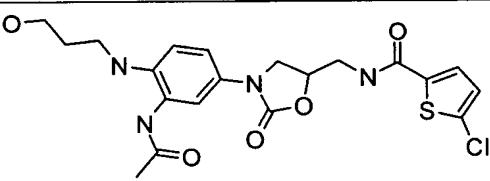
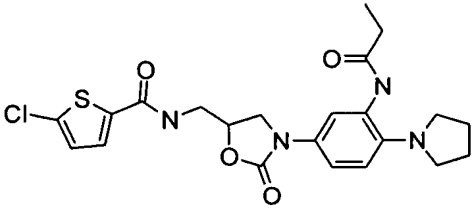


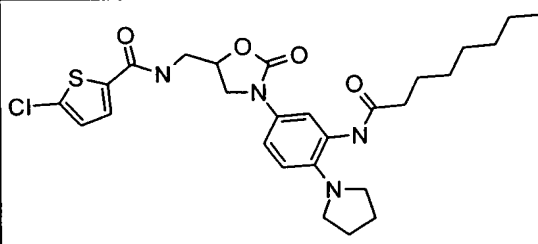
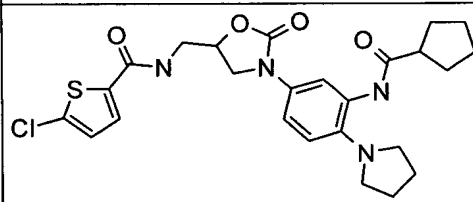
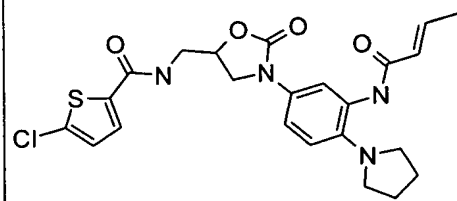
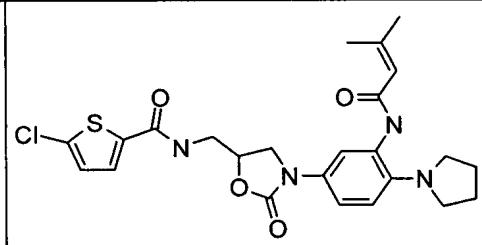
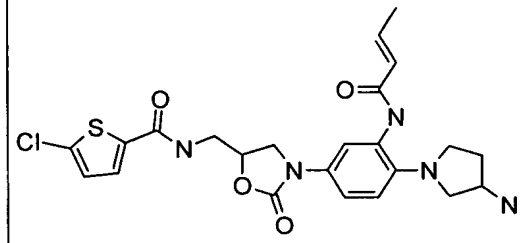
- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel  
15 (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

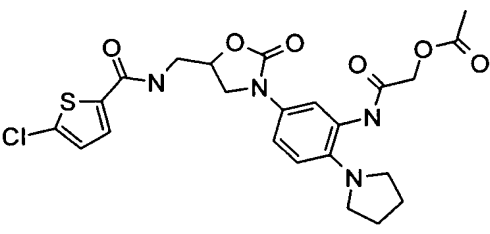
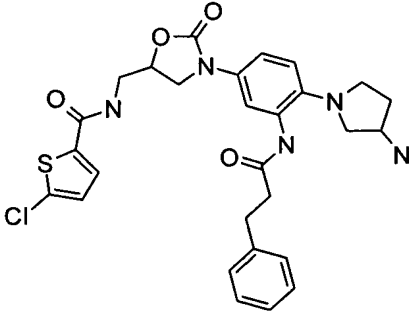
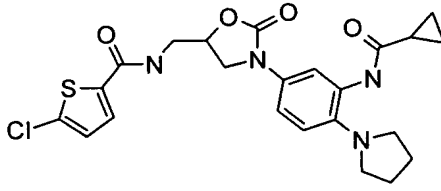
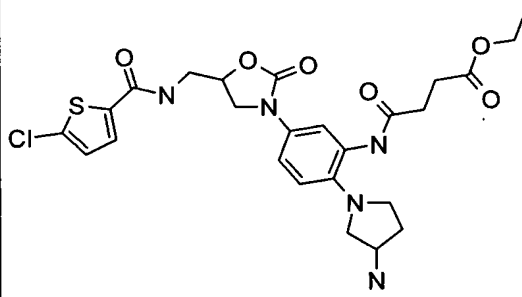
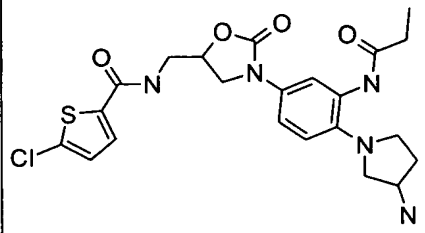
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

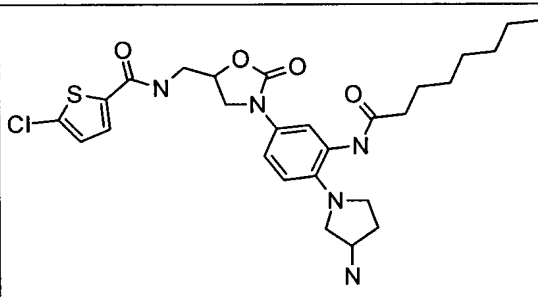
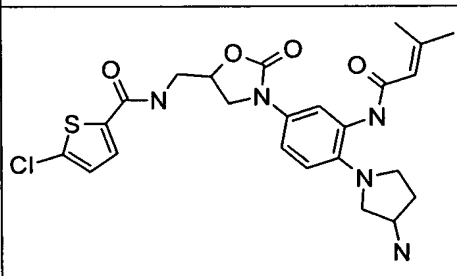
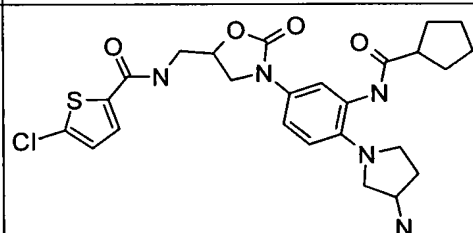
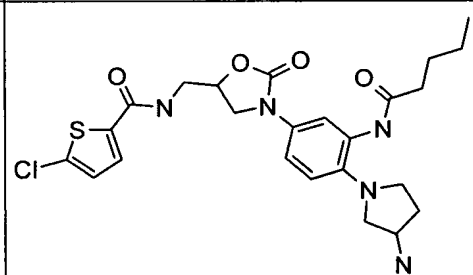
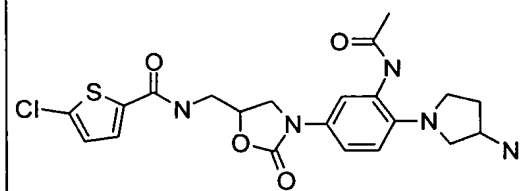
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 177      |    | 2,62      | 79,7     |
| 178      |    | 2,49      | 33,7     |
| 179      |   | 4,63      | 46,7     |
| 180      |  | 3,37      | 44,8     |
| 181      |  | 2,16      | 83       |

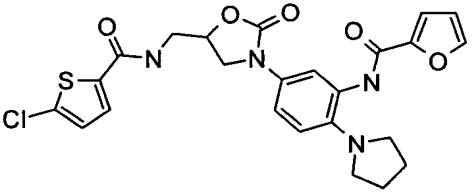
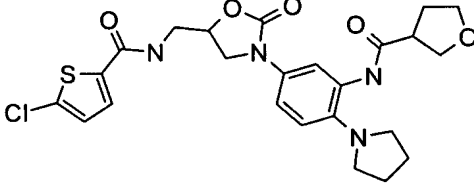
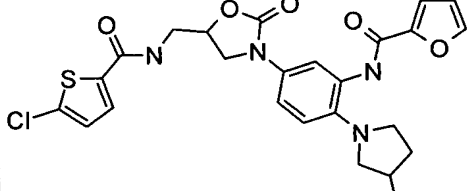
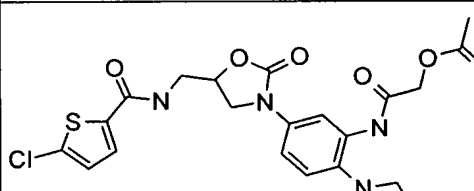
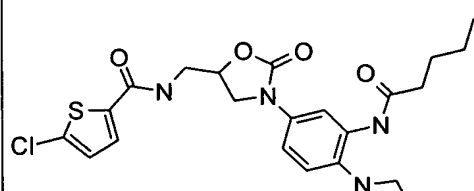
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 182      |    | 2,31      | 93,3     |
| 183      |    | 2,7       | 100      |
| 184      |   | 3,91      | 51       |
| 185      |  | 2,72      | 75,2     |
| 186      |  | 3,17      | 46       |

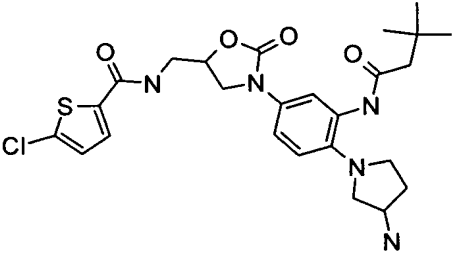
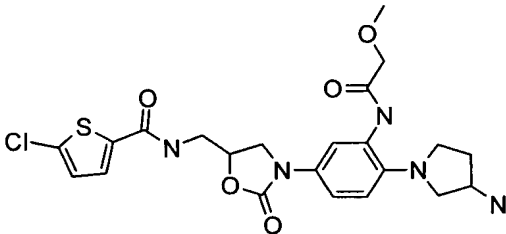
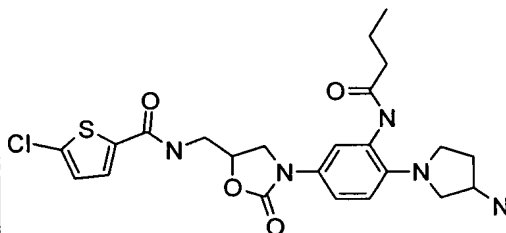
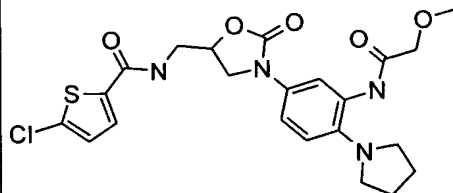
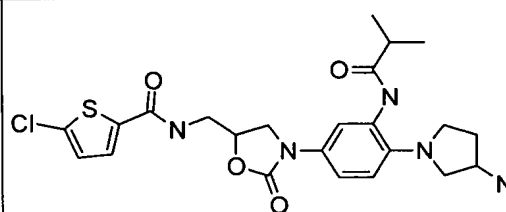
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 187      |    | 4,61      | 50,2     |
| 188      |    | 3,89      | 56,6     |
| 189      |   | 3,37      | 52,9     |
| 190      |  | 3,6       | 63,9     |
| 191      |  | 2,52      | 70,1     |

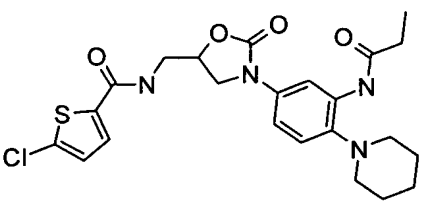
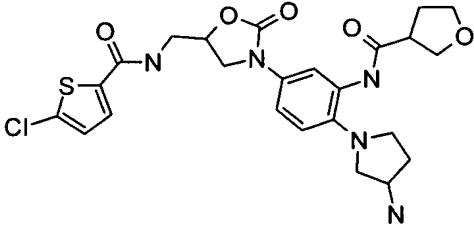
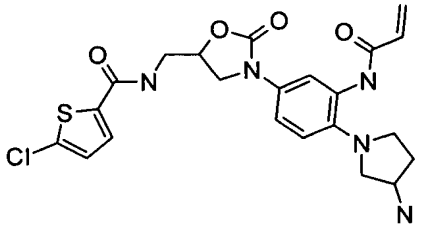
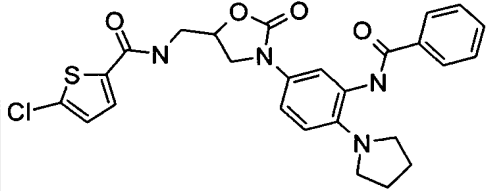
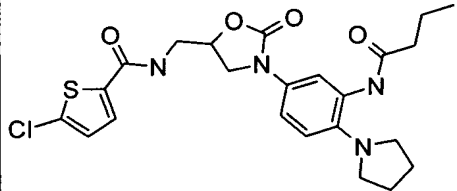


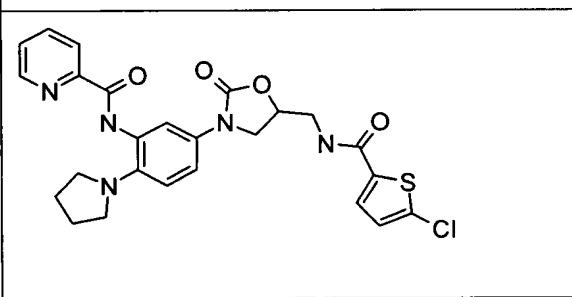
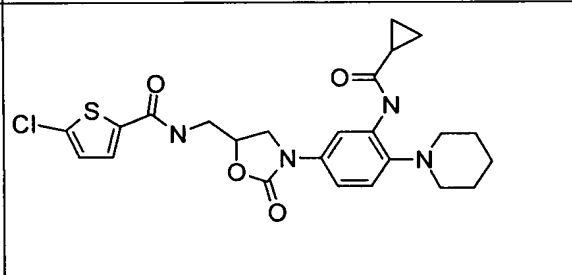
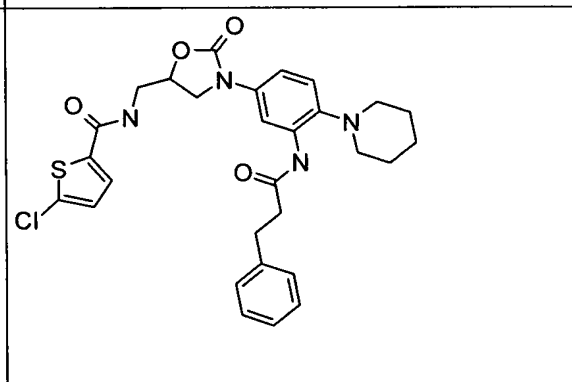
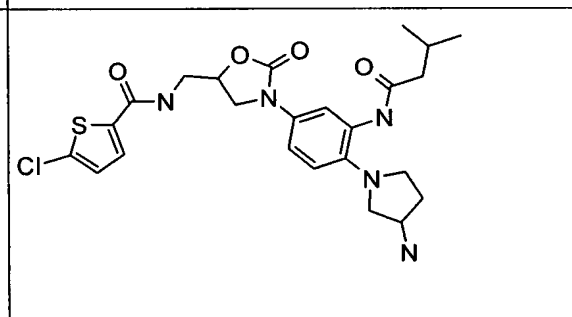
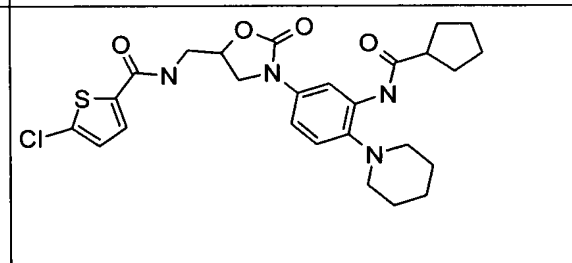
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 192      |    | 3,52      | 46,6     |
| 193      |    | 2,87      | 50,1     |
| 194      |  | 3,25      | 71,1     |
| 195      |  | 2,66      | 67       |
| 196      |  | 2,4       | 52,1     |

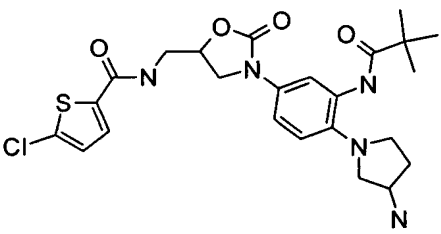
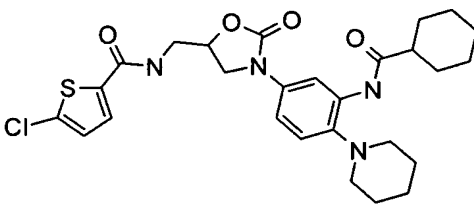
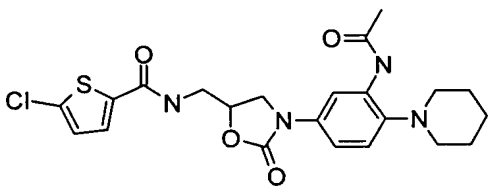
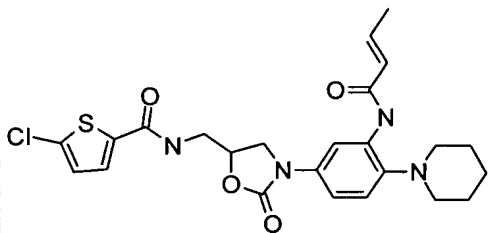
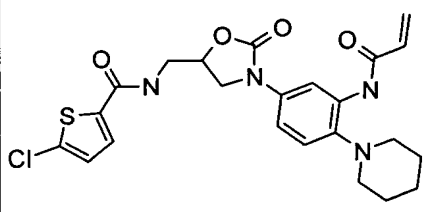
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 197      |    | 3,13      | 48,9     |
| 198      |    | 2,67      | 75,5     |
| 199      |   | 2,72      | 65,7     |
| 200      |  | 2,71      | 57,3     |
| 201      |  | 2,22      | 100      |

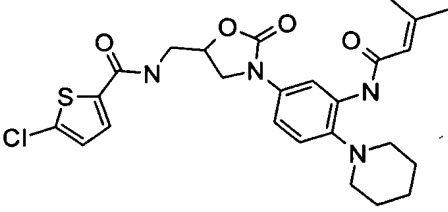
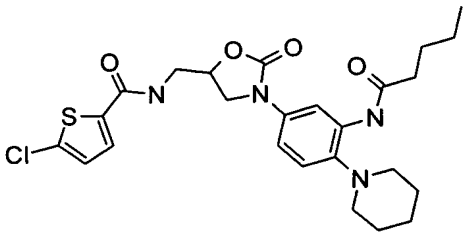
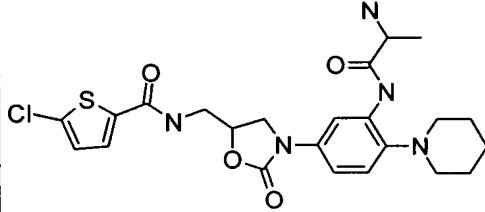
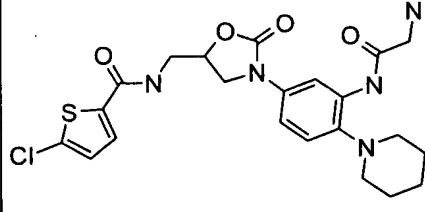
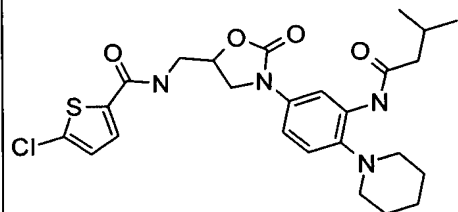
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 202      |    | 3,89      | 75,7     |
| 203      |    | 3,19      | 49,6     |
| 204      |   | 2,55      | 88,2     |
| 205      |  | 2,44      | 68,6     |
| 206      |  | 2,86      | 71,8     |

| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 207      |    | 2,8       | 63,6     |
| 208      |    | 2,41      | 77       |
| 209      |   | 2,56      | 67,9     |
| 210      |  | 3,67      | 78,4     |
| 211      |  | 2,54      | 69,8     |

| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 212      |    | 3,84      | 59,2     |
| 213      |    | 2,41      | 67,8     |
| 214      |   | 2,41      | 75,4     |
| 215      |  | 4,01      | 81,3     |
| 216      |  | 3,46      | 49,5     |

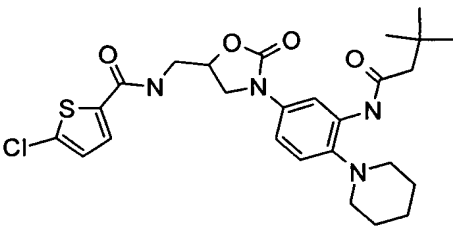
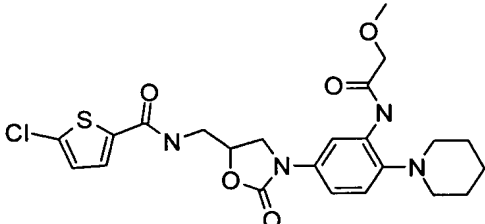
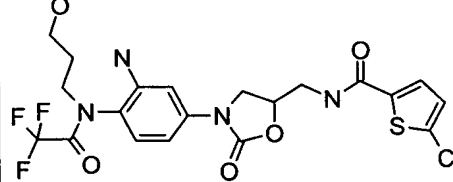
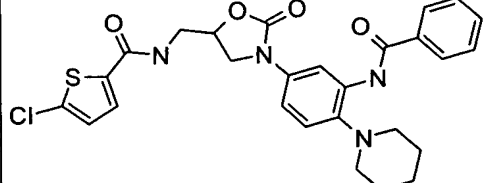
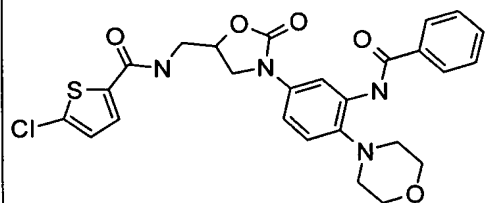
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 217      |    | 4,4       | 60,2     |
| 218      |    | 3,79      | 70,9     |
| 219      |   | 4,57      | 51,5     |
| 220      |  | 2,68      | 100      |
| 221      |  | 4,53      | 63,5     |

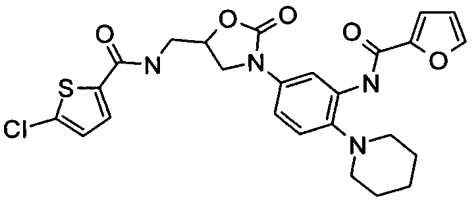
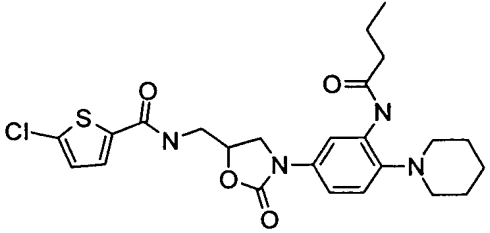
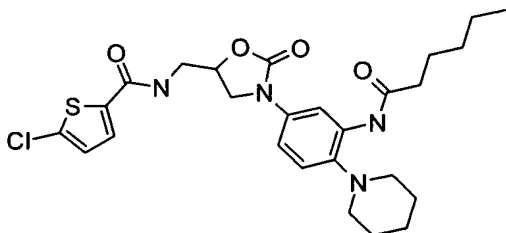
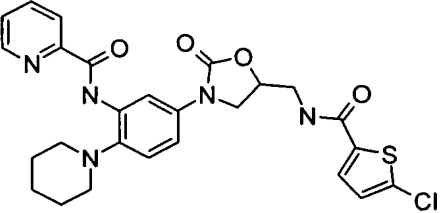
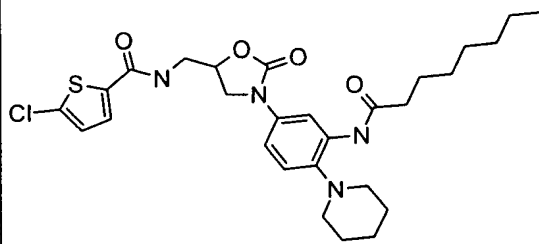
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 222      |    | 2,66      | 89,2     |
| 223      |    | 4,76      | 69,3     |
| 224      |   | 3,45      | 77,4     |
| 225      |  | 3,97      | 63,2     |
| 226      |  | 3,94      | 61,4     |

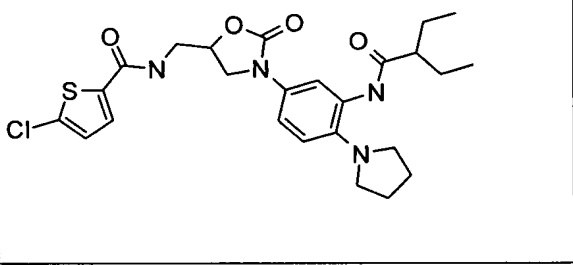
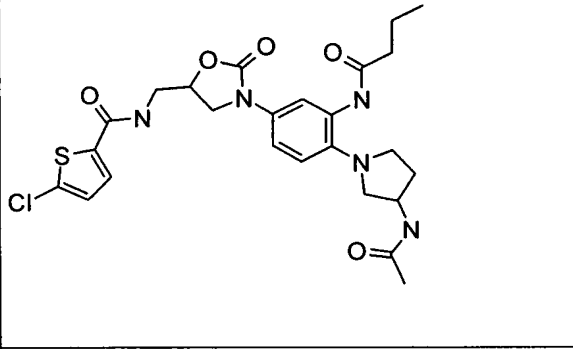
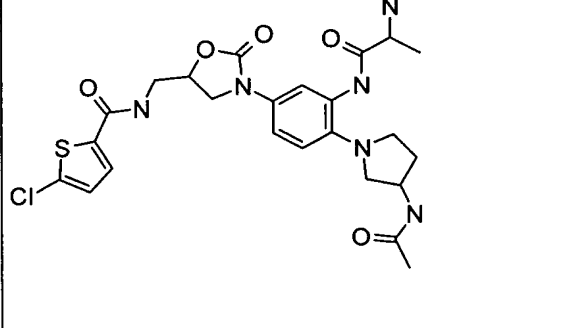
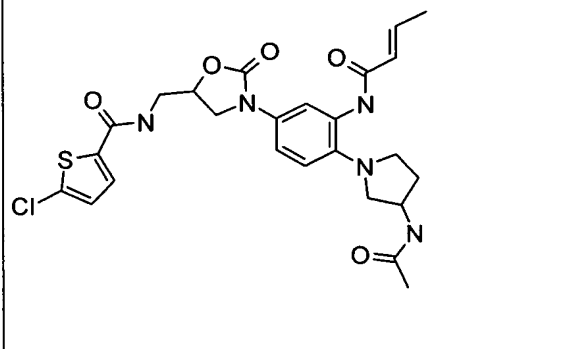
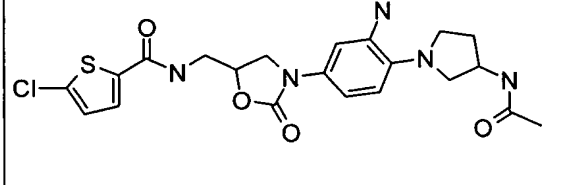
| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 227      |    | 4,15      | 66,3     |
| 228      |    | 4,41      | 55,1     |
| 229      |   | 2,83      | 41,1     |
| 230      |  | 2,7       | 83       |
| 231      |  | 4,39      | 64,2     |

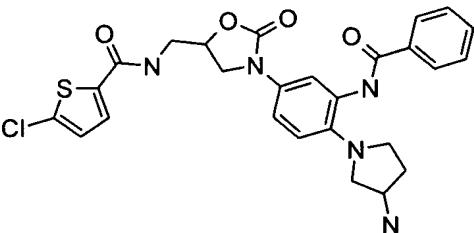
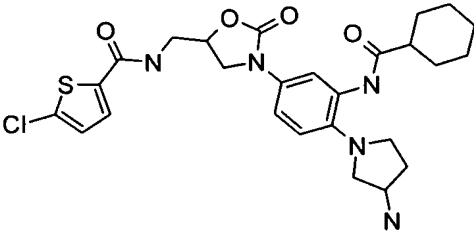
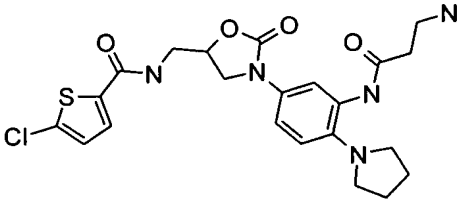


| Beispiel | Struktur | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|----------|-----------|----------|
| 232      |          | 4,85      | 74,9     |
| 233      |          | 4,17      | 41       |
| 234      |          | 4,21      | 61,8     |
| 235      |          | 2,75      | 100      |
| 236      |          | 3,94      | 50       |

| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 237      |    | 4,65      | 75,8     |
| 238      |    | 4,4       | 75,3     |
| 239      |   | 4,24      | 62,2     |
| 240      |  | 4,76      | 75,1     |
| 241      |  | 4,17      | 72,5     |

| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 242      |    | 4,6       | 74,8     |
| 243      |    | 4,12      | 51,6     |
| 244      |   | 4,71      | 66,2     |
| 245      |  | 4,86      | 62       |
| 246      |  | 5,23      | 58,3     |

| Beispiel | Struktur  | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|---|-----------|----------|
| 247      |    | 4,17      | 72,4     |
| 248      |    | 3,35      | 59,6     |
| 249      |   | 2,41      | 60,3     |
| 250      |  | 3,31      | 65,2     |
| 251      |  | 2,86      | 36,5     |



| Beispiel | Struktur   | Ret.-Zeit | HPLC [%] |
|----------|--|-----------|----------|
| 252      |   | 2,69      | 89,8     |
| 253      |   | 2,81      | 67,4     |
| 254      |  | 2,19      | 75,4     |



Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel

- 5 A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/0,1 % Ameisensäure;  
Gradient:

| Zeit  | A:%   | B:%   | Fluss |
|-------|-------|-------|-------|
| 0, 00 | 10, 0 | 90, 0 | 0, 50 |
| 4, 00 | 90, 0 | 10, 0 | 0, 50 |
| 6, 00 | 90, 0 | 10, 0 | 0, 50 |
| 6, 10 | 10, 0 | 90, 0 | 1, 00 |
| 7, 50 | 10, 0 | 90, 0 | 0, 50 |

Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

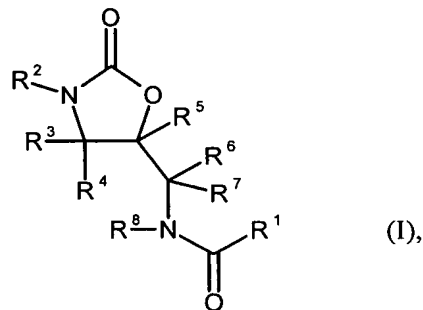
Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste  ,  oder -O beinhalten,

ist stets eine  ,  oder -OH-Funktion gemeint.

**Patentansprüche**

1. Kombination enthaltend

A) eine Verbindung der Formel (I)



5 in welcher

R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

wobei:

10 der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

15 in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

20

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen,

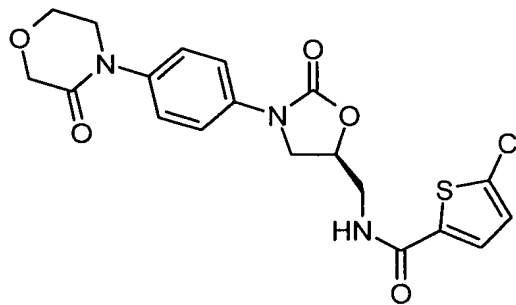
deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen,

B) Acetylsalizylsäure

und

5 C) einen ADP Rezeptor Antagonisten.

2. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



10 seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen ist.

3. Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der ADP Rezeptor Antagonist ein P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinorezeptor Blocker ist.

4. Kombination nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinorezeptor Blocker Clopidogrel, Prasugrel oder Cangrelor ist.

15 5. Kombination nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Purinorezeptor Blocker Clopidogrel ist.

6. Verfahren zur Herstellung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxazolidinon der Formel (I), Acetylsalizylsäure und einen ADP Rezeptor Antagonisten in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.

20 7. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.



8. Arzneimittel, enthaltend eine Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
9. Arzneimittel enthaltend eine Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
- 5 10. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 11. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhö-  
10 Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhö-  
15 hlung (non-STEMI), stabiler Angina Pectoris, instabiler Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronar-  
interventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle  
Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und  
Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken, thrombotischem und  
15 thromboembolischem Hirnschlag.

## Electronic Acknowledgement Receipt

|   |  |
|---|--|
| <b>EFS ID:</b>                              | 4172977  |
| <b>Application Number:</b>                  | 12027553   |
| <b>International Application Number:</b>    |  |
| <b>Confirmation Number:</b>                 | 5078   |
| <b>Title of Invention:</b>                  | SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION |
| <b>First Named Inventor/Applicant Name:</b> | Alexander Straub   |
| <b>Customer Number:</b>                     | 23416  |
| <b>Filer:</b>                               | Christine Hansen/Kristen Clark   |
| <b>Filer Authorized By:</b>                 | Christine Hansen   |
| <b>Attorney Docket Number:</b>              | 11987-00030-US   |
| <b>Receipt Date:</b>                        | 24-OCT-2008  |
| <b>Filing Date:</b>                         | 07-FEB-2008  |
| <b>Time Stamp:</b>                          | 15:11:11   |
| <b>Application Type:</b>                    | Utility under 35 USC 111(a)  |

### Payment information:

|                        |    |
|------------------------|----|
| Submitted with Payment | no |
|------------------------|----|

### File Listing:

| Document Number | Document Description | File Name       | File Size(Bytes)/<br>Message Digest                                      | Multi Part /.zip | Pages (if appl.) |
|-----------------|----------------------|-----------------|--|------------------|------------------|
| 1               | Foreign Reference    | WO_02079195.pdf | 2012087<br><small>3b96b91f6b51ac3d48d3c11112ccccf2274cf<br/>e665</small> | no               | 62               |

### Warnings:

### Information:

2049

|                     |                   |                   |   |    |      |
|---------------------|-------------------|-------------------|---|----|------|
| 2                   | Foreign Reference | WO_02079196.pdf   | 2108352                                   | no | 63   |
|                     |                   |                   | 6f9421b770063f556c784a3d554748db86a94b7f  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 3                   | Foreign Reference | DE_10129725.pdf   | 3224488                                   | no | 76   |
|                     |                   |                   | 0f61fbeb56476fc546bfb55aa4d60aaf1f1b6fc8  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 4                   | Foreign Reference | WO_03008384.pdf   | 1294896                                   | no | 36   |
|                     |                   |                   | fa5a958fd08a2917730d3e6324eb1383f0b53097  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 5                   | Foreign Reference | WO_03035133.pdf   | 1173714                                   | no | 32   |
|                     |                   |                   | ac831c2c91a4a9dc85dfdcb7547c538824d466a9b |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 6                   | Foreign Reference | WO_03053441.pdf   | 1862571                                   | no | 62   |
|                     |                   |                   | 7eb1ede8fa4b859e5c61c68cce1d24916aa77e94  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 7                   | Foreign Reference | WO_2004060887.pdf | 737027                                    | no | 21   |
|                     |                   |                   | db0404247954c73a8fe93f7a99bcf41bf83d3944  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 8                   | Foreign Reference | WO_2005060940.pdf | 710293                                    | no | 15   |
|                     |                   |                   | 457acf114a90bcbbae57a40bbe819e1168e9cd6c  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 9                   | Foreign Reference | DE_10355461.pdf   | 517457                                    | no | 10   |
|                     |                   |                   | ed008cdd0314f24b1d9e72d80da6a5fe27a03de1  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
| 10                  | Foreign Reference | WO_2005068456.pdf | 799053                                    | no | 16   |
|                     |                   |                   | 6591677054b42961e5c45e024e56abb9369e6148  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |   |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |   |    |      |
|                     |                   |                   |   |    | 2050 |

|                     |                   |                   |  |    |      |
|---------------------|-------------------|-------------------|--|----|------|
| 11                  | Foreign Reference | WO_2006079474.pdf | 905494                                   | no | 20   |
|                     |                   |                   | a9ab270d0f62f04f3e6d71d11d4064c18fe74f8b |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 12                  | Foreign Reference | WO_2006072367.pdf | 1910033                                  | no | 39   |
|                     |                   |                   | e7291bb7f3525516fe26a2984855c721e871c526 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 13                  | Foreign Reference | WO_2007036306.pdf | 1560915                                  | no | 36   |
|                     |                   |                   | 17b336dbfb1d7702e410cef0721e7d4ecc127001 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 14                  | Foreign Reference | WO_2007039134.pdf | 9401085                                  | no | 132  |
|                     |                   |                   | c326c64b8abd773b7a09919d34d7f9912d229e17 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 15                  | Foreign Reference | WO_2007039132.pdf | 2382369                                  | no | 41   |
|                     |                   |                   | 11f6834f436777e99d9dee1df82aca875d00107e |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 16                  | Foreign Reference | WO_2007039122.pdf | 1134496                                  | no | 25   |
|                     |                   |                   | 03b83dee16b3b347f7d5850f52d9fab815e212fe |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 17                  | Foreign Reference | WO_2007042146.pdf | 3995964                                  | no | 133  |
|                     |                   |                   | 1361bdb3eb7f8342927b87278798e2ef0ae2eea1 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 18                  | Foreign Reference | WO_2008012002.pdf | 974308                                   | no | 25   |
|                     |                   |                   | ea59d52bd08c7f7e79feb125ea8773f07c5f3807 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
| 19                  | Foreign Reference | WO_2008052671.pdf | 3263316                                  | no | 120  |
|                     |                   |                   | 7782636471b8b4f320916055549633ba2d4de1fb |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |                   |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |                   |                   |  |    |      |
|                     |                   |                   |  |    | 2051 |

This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.

**New Applications Under 35 U.S.C. 111**

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

**National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371**

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

**New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office**

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.

## Electronic Acknowledgement Receipt

|   |  |
|---|--|
| <b>EFS ID:</b>                              | 4173110  |
| <b>Application Number:</b>                  | 12027553   |
| <b>International Application Number:</b>    |  |
| <b>Confirmation Number:</b>                 | 5078   |
| <b>Title of Invention:</b>                  | SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION |
| <b>First Named Inventor/Applicant Name:</b> | Alexander Straub   |
| <b>Customer Number:</b>                     | 23416  |
| <b>Filer:</b>                               | Christine Hansen/Kristen Clark   |
| <b>Filer Authorized By:</b>                 | Christine Hansen   |
| <b>Attorney Docket Number:</b>              | 11987-00030-US   |
| <b>Receipt Date:</b>                        | 24-OCT-2008  |
| <b>Filing Date:</b>                         | 07-FEB-2008  |
| <b>Time Stamp:</b>                          | 15:17:19   |
| <b>Application Type:</b>                    | Utility under 35 USC 111(a)  |

### Payment information:

|                        |    |
|------------------------|----|
| Submitted with Payment | no |
|------------------------|----|

### File Listing:

| Document Number | Document Description | File Name         | File Size(Bytes)/<br>Message Digest                               | Multi Part /.zip | Pages (if appl.) |
|-----------------|----------------------|-------------------|---|------------------|------------------|
| 1               | NPL Documents        | Perzborn_etal.pdf | 631747<br><small>623656102750ebebaf6dc55b70f6cb515759b6b2</small> | no               | 8                |

### Warnings:

### Information:

2053

|                     |               |                   |  |    |      |
|---------------------|---------------|-------------------|--|----|------|
| 2                   | NPL Documents | Espinosa_etal.pdf | 715703                                   | no | 8    |
|                     |               |                   | d347a6a775eeadf51acb3419d1468de60e318281 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 3                   | NPL Documents | Bonomini_etal.pdf | 86675                                    | no | 1    |
|                     |               |                   | 7afdc249e763d2eb5f1264f4ecfb46a1ec9aebf8 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 4                   | NPL Documents | Sinha_etal.pdf    | 742337                                   | no | 9    |
|                     |               |                   | f2cae4455e32032ab9d7cefc739d341c6691eb8  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 5                   | NPL Documents | Betz.pdf          | 733864                                   | no | 11   |
|                     |               |                   | fdb1f3b38bab154a2b4243d1bf26caf713ba7170 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 6                   | NPL Documents | Tan_etal.pdf      | 587320                                   | no | 6    |
|                     |               |                   | cca6427a52eaed57e4725676b1acdb8bdbdf458  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 7                   | NPL Documents | Ruef_etal.pdf     | 1547911                                  | no | 17   |
|                     |               |                   | 2d2668823dd81cf5124bb0a67de6e223cf66a5da |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 8                   | NPL Documents | Samama.pdf        | 677957                                   | no | 7    |
|                     |               |                   | 3ca27e507d72307461423e97a74b1ab64e8d398c |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 9                   | NPL Documents | Quan_etal.pdf     | 764495                                   | no | 10   |
|                     |               |                   | 67cee1724abf63229179d223eec650de2ad364c5 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
| 10                  | NPL Documents | Ephesus.pdf       | 132790                                   | no | 1    |
|                     |               |                   | 62d05f795efd48cd7afab5529fc124d97a6f9734 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                   |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                   |  |    |      |
|                     |               |                   |  |    | 2054 |

|                     |               |                  |  |    |      |
|---------------------|---------------|------------------|--|----|------|
| 11                  | NPL Documents | Penthifra.pdf    | 131852                                   | no | 1    |
|                     |               |                  | 4709d282a8915f8e365aa5c7d34515be60e1f410 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 12                  | NPL Documents | Pentamaks.pdf    | 261394                                   | no | 2    |
|                     |               |                  | 57e4ef3c65eba387fe1825a82cb0ded6a5237162 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 13                  | NPL Documents | Pentathlon.pdf   | 130370                                   | no | 1    |
|                     |               |                  | 327b8b14cc6d0955a6117744e0f0368181835b84 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 14                  | NPL Documents | Leadly_etal.pdf  | 904332                                   | no | 9    |
|                     |               |                  | 91665c6f21d6e5560669812e4573498d9f7adced |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 15                  | NPL Documents | Roehrig_etal.pdf | 833178                                   | no | 10   |
|                     |               |                  | bc1331725adce3bc21dcd7a424491064dd0408   |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 16                  | NPL Documents | Caira.pdf        | 2827293                                  | no | 46   |
|                     |               |                  | f9acede4232a6abb72db61157c4abdb588141eeb |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 17                  | NPL Documents | Hancock_etal.pdf | 1421479                                  | no | 12   |
|                     |               |                  | 2aa3012f7166cf8ea9958152d7b9e6feee64bd1a |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 18                  | NPL Documents | Chiou_etal.pdf   | 1929828                                  | no | 22   |
|                     |               |                  | bed38d6062473edaa886a9a1bc7c87ae38a6944  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
| 19                  | NPL Documents | Ford.pdf         | 1722450                                  | no | 20   |
|                     |               |                  | c5cc9f79833a68452d2bf3315ac490d190adf57  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                  |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                  |  |    |      |
|                     |               |                  |  |    | 2055 |



|    |               |                   |  |    |   |
|----|---------------|-------------------|--|----|---|
| 20 | NPL Documents | Rasenack_etal.pdf | 919148<br>6be21192c11a99fcb48029357d19272db58c64ab | no | 9 |
|----|---------------|-------------------|--|----|---|

**Warnings:**

**Information:**

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| <b>Total Files Size (in bytes):</b> | 17702123 |
|-------------------------------------|----------|

**This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.**

**New Applications Under 35 U.S.C. 111**

**If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.**

**National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371**

**If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.**

**New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office**

**If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.**

## Electronic Acknowledgement Receipt

|   |  |
|---|--|
| <b>EFS ID:</b>                              | 4173234  |
| <b>Application Number:</b>                  | 12027553   |
| <b>International Application Number:</b>    |  |
| <b>Confirmation Number:</b>                 | 5078   |
| <b>Title of Invention:</b>                  | SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION |
| <b>First Named Inventor/Applicant Name:</b> | Alexander Straub   |
| <b>Customer Number:</b>                     | 23416  |
| <b>Filer:</b>                               | Christine Hansen/Kristen Clark   |
| <b>Filer Authorized By:</b>                 | Christine Hansen   |
| <b>Attorney Docket Number:</b>              | 11987-00030-US   |
| <b>Receipt Date:</b>                        | 24-OCT-2008  |
| <b>Filing Date:</b>                         | 07-FEB-2008  |
| <b>Time Stamp:</b>                          | 15:25:04   |
| <b>Application Type:</b>                    | Utility under 35 USC 111(a)  |

### Payment information:

|                        |    |
|------------------------|----|
| Submitted with Payment | no |
|------------------------|----|

### File Listing:

| Document Number | Document Description | File Name       | File Size(Bytes)/<br>Message Digest                                | Multi Part /.zip | Pages (if appl.) |
|-----------------|----------------------|-----------------|--|------------------|------------------|
| 1               | NPL Documents        | Breitenbach.pdf | 958090<br><small>680eb91d7d52ed4476c39bacd1bba00120902e53c</small> | no               | 11               |

### Warnings:

### Information:

2057

|                     |               |                      |  |    |      |
|---------------------|---------------|----------------------|--|----|------|
| 2                   | NPL Documents | Breitenbach_Jorg.pdf | 694118                                   | no | 4    |
|                     |               |                      | 988750b34c8a0b8377bc21015696123d3c49d908 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 3                   | NPL Documents | Gilligan_etal.pdf    | 785304                                   | no | 10   |
|                     |               |                      | 4adf0baaafcae312b1c28e5cb088e8e75e2cdf78 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 4                   | NPL Documents | Kubitza_etal.pdf     | 1023757                                  | no | 14   |
|                     |               |                      | 646514b4bfa9f38518a9989cbc6a8e3257b58e9  |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 5                   | NPL Documents | Williams.pdf         | 1034613                                  | no | 22   |
|                     |               |                      | 6c022d5d548133efd90b87ac84147052479b80f5 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 6                   | NPL Documents | familydoctor.pdf     | 98555                                    | no | 3    |
|                     |               |                      | 2973f8647e9711949ccf950b6dcc3124dea0f45c |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 7                   | NPL Documents | Kubitza_811a.pdf     | 392937                                   | no | 1    |
|                     |               |                      | 8e8ffa7299c3511f5e2deccf11b60dbd6f4ff26c |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 8                   | NPL Documents | Kubitza_813a.pdf     | 163080                                   | no | 1    |
|                     |               |                      | 03e8a37b3a3b80f53fc70c74c52ecd3444e8f9ab |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 9                   | NPL Documents | Lerk_etal_1978.pdf   | 978281                                   | no | 5    |
|                     |               |                      | 1eceb2315850e468c0e6d5497d6881cbc6c05173 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
| 10                  | NPL Documents | Lerk_etal_1979.pdf   | 950025                                   | no | 5    |
|                     |               |                      | c5b5b8f49c573c2ea96bec1b9aeb4f6ce81c6268 |    |      |
| <b>Warnings:</b>    |               |                      |  |    |      |
| <b>Information:</b> |               |                      |  |    |      |
|                     |               |                      |  |    | 2058 |

|                                     |               |                        |  |    |   |
|-------------------------------------|---------------|------------------------|--|----|---|
| 11                                  | NPL Documents | Greaves_etal.pdf       | 4146439                                  | no | 3 |
|                                     |               |                        | 7725b0647704f4c75afb3d56d4f79183b2c69dac |    |   |
| <b>Warnings:</b>                    |               |                        |  |    |   |
| <b>Information:</b>                 |               |                        |  |    |   |
| 12                                  | NPL Documents | Perzborn_etal.pdf      | 631747                                   | no | 8 |
|                                     |               |                        | 623656102750ebeba6fd55b70f6cb515759b6b2  |    |   |
| <b>Warnings:</b>                    |               |                        |  |    |   |
| <b>Information:</b>                 |               |                        |  |    |   |
| 13                                  | NPL Documents | Espinosa_etal.pdf      | 715703                                   | no | 8 |
|                                     |               |                        | d347a6a775eeadf51acb3419d1468de60e318281 |    |   |
| <b>Warnings:</b>                    |               |                        |  |    |   |
| <b>Information:</b>                 |               |                        |  |    |   |
| 14                                  | NPL Documents | Bonomini_etal.pdf      | 86675                                    | no | 1 |
|                                     |               |                        | 7afdc249e763d2eb5f1264f4ecfb46a1ec9aebf8 |    |   |
| <b>Warnings:</b>                    |               |                        |  |    |   |
| <b>Information:</b>                 |               |                        |  |    |   |
| 15                                  | NPL Documents | Database_Bielstein.pdf | 45587                                    | no | 2 |
|                                     |               |                        | 900478674759eb40889cdcc1801dfb14d8121f01 |    |   |
| <b>Warnings:</b>                    |               |                        |  |    |   |
| <b>Information:</b>                 |               |                        |  |    |   |
| <b>Total Files Size (in bytes):</b> |               |                        | 12704911                                 |    |   |

**This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.**

**New Applications Under 35 U.S.C. 111**

**If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.**

**National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371**

**If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.**

**New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office**

**If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.**

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

---

In re Patent Application of:  
Alexander Straub et al.

Application No.: 12/027,553

Confirmation No.: 5078

Filed: February 7, 2008

Art Unit: N/A

For: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND  
THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD  
COAGULATION

---

Examiner: Not Yet Assigned

**INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT (IDS)**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Pursuant to 37 CFR 1.56, 1.97 and 1.98, the attention of the Patent and Trademark Office is hereby directed to the references listed on the attached PTO/SB/08. It is respectfully requested that the information be expressly considered during the prosecution of this application, and that the references be made of record therein and appear among the "References Cited" on any patent to issue therefrom.

This Information Disclosure Statement is filed before the mailing date of a first Office Action on the merits (37 CFR 1.97 (b)).

In accordance with 37 CFR 1.98(a)(2)(ii), Applicant has not submitted copies of U.S. patents and U.S. patent applications. Applicant submits herewith copies of foreign patents and non-patent literature in accordance with 37 CFR 1.98(a)(2).

No fee is believed due for the filing of this paper. The Director is hereby authorized to charge any deficiency in the fees filed, asserted to be filed or which should have been filed

Application No.: 12/027,553

Docket No.: 11987-00030-US

herewith (or with any paper hereafter filed in this application by this firm) to our Deposit Account No. 03-2775, under Order No. 11987-00030-US.

Dated:

Respectfully submitted,

Electronic signature: /Christine M. Hansen/  
Christine M. Hansen  
Registration No.: 40,634  
CONNOLLY BOVE LODGE & HUTZ LLP  
1007 North Orange Street  
P. O. Box 2207  
Wilmington, Delaware 19899-2207  
(302) 658-9141  
(302) 658-5614 (Fax)  
Attorney for Applicant

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

|   |   |    |                          |                        |                |
|---|---|----|--------------------------|------------------------|----------------|
| Substitute for form 1449A/PTO<br><br><b>INFORMATION DISCLOSURE<br/>STATEMENT BY APPLICANT</b><br><br><i>(Use as many sheets as necessary)</i> |   |    | <b>Complete if Known</b> |                        |                |
|   |   |    | Application Number       | 12/027,553-Conf. #5078 |                |
|   |   |    | Filing Date              | February 7, 2008       |                |
|   |   |    | First Named Inventor     | Alexander Straub       |                |
|   |   |    | Art Unit                 | N/A                    |                |
|   |   |    | Examiner Name            | Not Yet Assigned       |                |
| Sheet   | 1 | of | 1                        | Attorney Docket Number | 11987-00030-US |

| U.S. PATENT DOCUMENTS |                       |  |                                |   |   |
|-----------------------|-----------------------|--|--------------------------------|---|---|
| Examiner Initials*    | Cite No. <sup>1</sup> | Document Number                          | Publication Date<br>MM-DD-YYYY | Name of Patentee or Applicant of Cited Document | Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear |
|                       |                       | Number-Kind Code <sup>2</sup> (if known) |                                |   |   |
|                       | AA*                   | US-20040242660                           | 12-02-2004                     | Straub et al.                                   |   |
|                       | AB                    | US-20060258724                           | 11-16-2006                     | Straub et al.                                   |   |
|                       | AC                    | US-20080090815                           | 04-17-2008                     | Straub et al.                                   |   |
|                       | AD                    | US-7157456                               | 01-02-2007                     | Straub et al.                                   |   |

| FOREIGN PATENT DOCUMENTS |                       |   |                                |   |   |                |
|--------------------------|-----------------------|---|--------------------------------|---|---|----------------|
| Examiner Initials*       | Cite No. <sup>1</sup> | Foreign Patent Document   | Publication Date<br>MM-DD-YYYY | Name of Patentee or Applicant of Cited Document | Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages Or Relevant Figures Appear | T <sup>6</sup> |
|                          |                       | Country Code <sup>3</sup> -Number <sup>4</sup> -Kind Code <sup>5</sup> (if known) |                                |   |   |                |
|                          |                       |   |                                |   |   |                |

| NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS |                       |   |                |
|---------------------------------|-----------------------|---|----------------|
| Examiner Initials               | Cite No. <sup>1</sup> | Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s), publisher, city and/or country where published. | T <sup>2</sup> |
|                                 |                       |   |                |
|                                 | CB                    | ROSS, Russell, "Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease," The New England Journal of Medicine; vol. 340, no. 2; pp 115-126 (Jan. 14, 1999).  |                |

|                    |  |                 |  |
|--------------------|--|-----------------|--|
| Examiner Signature |  | Date Considered |  |
|--------------------|--|-----------------|--|

\*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant. \* CITE NO.: Those application(s) which are marked with a single asterisk (\*) next to the Cite No. are not supplied (under 37 CFR 1.98(a)(2)(iii)) because that application was filed after June 30, 2003 or is available in the IFW. <sup>1</sup> Applicant's unique citation designation number (optional). <sup>2</sup> See Kinds Codes of USPTO Patent Documents at [www.uspto.gov](http://www.uspto.gov) or MPEP 901.04. <sup>3</sup> Enter Office that issued the document, by the two-letter code (WIPO Standard ST.3). <sup>4</sup> For Japanese patent documents, the indication of the year of the reign of the Emperor must precede the serial number of the patent document. <sup>5</sup> Kind of document by the appropriate symbols as indicated on the document under WIPO Standard ST.16 if possible. <sup>6</sup> Applicant is to place a check mark here if English language Translation is attached.

\*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609. Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

<sup>1</sup> Applicant's unique citation designation number (optional). <sup>2</sup> Applicant is to place a check mark here if English language Translation is attached.

## Electronic Acknowledgement Receipt

|   |  |
|---|--|
| <b>EFS ID:</b>                              | 3918990  |
| <b>Application Number:</b>                  | 12027553   |
| <b>International Application Number:</b>    |  |
| <b>Confirmation Number:</b>                 | 5078   |
| <b>Title of Invention:</b>                  | SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION |
| <b>First Named Inventor/Applicant Name:</b> | Alexander Straub   |
| <b>Customer Number:</b>                     | 23416  |
| <b>Filer:</b>                               | Christine Hansen/Sara Bill   |
| <b>Filer Authorized By:</b>                 | Christine Hansen   |
| <b>Attorney Docket Number:</b>              | 11987-00030-US   |
| <b>Receipt Date:</b>                        | 10-SEP-2008  |
| <b>Filing Date:</b>                         | 07-FEB-2008  |
| <b>Time Stamp:</b>                          | 15:03:05   |
| <b>Application Type:</b>                    | Utility under 35 USC 111(a)  |

### Payment information:

|                        |    |
|------------------------|----|
| Submitted with Payment | no |
|------------------------|----|

### File Listing:

| Document Number | Document Description                    | File Name      | File Size(Bytes)/<br>Message Digest                              | Multi Part /.zip | Pages (if appl.) |
|-----------------|---|----------------|--|------------------|------------------|
| 1               | Information Disclosure Statement Letter | IDS_Letter.pdf | 34651<br><small>576c15ebdd40b107b13b03372c5e0915e1e20e50</small> | no               | 2                |

### Warnings:

### Information:

2063



|   |   |               |   |    |   |
|---|---|---------------|---|----|---|
| 2 | Information Disclosure Statement (IDS)<br>Filed (SB/08) | IDS_Filed.pdf | 41897                                   | no | 1 |
|   |   |               | e69527687449a9c6d1c74e8c9501fd0283544cd |    |   |

**Warnings:**

**Information:**

This is not an USPTO supplied IDS fillable form

|   |               |          |  |    |   |
|---|---------------|----------|--|----|---|
| 3 | NPL Documents | Wong.pdf | 631740                                   | no | 8 |
|   |               |          | 0e1cb48e93cf5e43b4eeddc6277147481177647c |    |   |

**Warnings:**

**Information:**

|   |               |          |  |    |    |
|---|---------------|----------|--|----|----|
| 4 | NPL Documents | Ross.pdf | 873816                                   | no | 12 |
|   |               |          | 61d8ec0aa86f9e3dbf626e4a51ff61ed7b581018 |    |    |

**Warnings:**

**Information:**

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| <b>Total Files Size (in bytes):</b> | 1582104 |
|-------------------------------------|---------|

**This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.**

**New Applications Under 35 U.S.C. 111**

**If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.**

**National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371**

**If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.**

**New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office**

**If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.**



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

Table with 4 columns: APPLICATION NUMBER (12/027,553), FILING OR 371(C) DATE (02/07/2008), FIRST NAMED APPLICANT (Alexander Straub), ATTY. DOCKET NO./TITLE (11987-00030-US)

CONFIRMATION NO. 5078

PUBLICATION NOTICE

23416
CONNOLLY BOVE LODGE & HUTZ, LLP
P O BOX 2207
WILMINGTON, DE 19899



Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION

Publication No. US-2008-0200674-A1

Publication Date: 08/21/2008

NOTICE OF PUBLICATION OF APPLICATION

The above-identified application will be electronically published as a patent application publication pursuant to 37 CFR 1.211, et seq. The patent application publication number and publication date are set forth above.

The publication may be accessed through the USPTO's publically available Searchable Databases via the Internet at www.uspto.gov. The direct link to access the publication is currently http://www.uspto.gov/patft/.

The publication process established by the Office does not provide for mailing a copy of the publication to applicant. A copy of the publication may be obtained from the Office upon payment of the appropriate fee set forth in 37 CFR 1.19(a)(1). Orders for copies of patent application publications are handled by the USPTO's Office of Public Records. The Office of Public Records can be reached by telephone at (703) 308-9726 or (800) 972-6382, by facsimile at (703) 305-8759, by mail addressed to the United States Patent and Trademark Office, Office of Public Records, Alexandria, VA 22313-1450 or via the Internet.

In addition, information on the status of the application, including the mailing date of Office actions and the dates of receipt of correspondence filed in the Office, may also be accessed via the Internet through the Patent Electronic Business Center at www.uspto.gov using the public side of the Patent Application Information and Retrieval (PAIR) system. The direct link to access this status information is currently http://pair.uspto.gov/. Prior to publication, such status information is confidential and may only be obtained by applicant using the private side of PAIR.

Further assistance in electronically accessing the publication, or about PAIR, is available by calling the Patent Electronic Business Center at 1-866-217-9197.

Office of Data Management, Application Assistance Unit (571) 272-4000, or (571) 272-4200, or 1-888-786-0101



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
United States Patent and Trademark Office  
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
www.uspto.gov

| APPLICATION NUMBER | FILING OR 371(C) DATE | FIRST NAMED APPLICANT | ATTY. DOCKET NO./TITLE |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 12/027,553         | 02/07/2008            | Alexander Straub      | 11987-00030-US         |

**CONFIRMATION NO. 5078**

**POA ACCEPTANCE LETTER**

23416  
CONNOLLY BOVE LODGE & HUTZ, LLP  
P O BOX 2207  
WILMINGTON, DE 19899



Date Mailed: 04/15/2008

**NOTICE OF ACCEPTANCE OF POWER OF ATTORNEY**

This is in response to the Power of Attorney filed 04/04/2008.

The Power of Attorney in this application is accepted. Correspondence in this application will be mailed to the above address as provided by 37 CFR 1.33.

/snguyen/

Office of Data Management, Application Assistance Unit (571) 272-4000, or (571) 272-4200, or 1-888-786-0101



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
United States Patent and Trademark Office  
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
www.uspto.gov

| APPLICATION NUMBER | FILING OR 371(C) DATE | FIRST NAMED APPLICANT | ATTY. DOCKET NO./TITLE |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 12/027,553         | 02/07/2008            | Alexander Straub      | 11987-00030-US         |

**CONFIRMATION NO. 5078**

**POWER OF ATTORNEY NOTICE**

Connolly Bove Lodge & Hutz LLP  
1007 North Orange Street  
P. O. Box 2207  
Wilmington, DE 19899-2207



Date Mailed: 04/15/2008

**NOTICE REGARDING CHANGE OF POWER OF ATTORNEY**

This is in response to the Power of Attorney filed 04/04/2008.

- The Power of Attorney to you in this application has been revoked by the assignee who has intervened as provided by 37 CFR 3.71. Future correspondence will be mailed to the new address of record(37 CFR 1.33).

/snguyen/

Office of Data Management, Application Assistance Unit (571) 272-4000, or (571) 272-4200, or 1-888-786-0101

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

**POWER OF ATTORNEY TO PROSECUTE APPLICATIONS BEFORE THE USPTO**

I hereby revoke all previous powers of attorney given in the application identified in the attached statement under 37 CFR 3.73(b).

I hereby appoint:

Practitioners associated with the Customer Number: 23416

OR

Practitioner(s) named below (if more than ten patent practitioners are to be named, then a customer number must be used):

| Name | Registration Number | Name | Registration Number |
|------|---------------------|------|---------------------|
|      |                     |      |                     |

as attorney(s) or agent(s) to represent the undersigned before the United States Patent and Trademark Office (USPTO) in connection with any and all patent applications assigned only to the undersigned according to the USPTO assignment records or assignment documents attached to this form in accordance with 37 CFR 3.73(b).

Please change the correspondence address for the application identified in the attached statement under 37 CFR 3.73(b) to:

The address associated with Customer Number: 23416

OR

Firm or Individual Name

Address

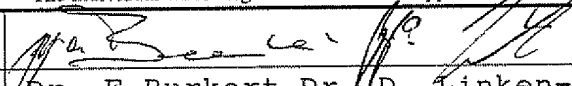
|         |           |       |
|---------|-----------|-------|
| City    | State     | Zip   |
| Country | Telephone | Email |

Assignee Name and Address:  
 BAYER HEALTHCARE AKTIENGESELLSCHAFT  
 D-51368  
 Leverkusen, Germany

A copy of this form, together with a statement under 37 CFR 3.73(b) (Form PTO/SB/96 or equivalent) is required to be filed in each application in which this form is used. The statement under 37 CFR 3.73(b) may be completed by one of the practitioners appointed in this form if the appointed practitioner is authorized to act on behalf of the assignee, and must identify the application in which this Power of Attorney is to be filed.

**SIGNATURE of Assignee of Record**

The individual whose signature and title is supplied below is authorized to act on behalf of the assignee

|           |   |           |                   |
|-----------|---|-----------|-------------------|
| Signature |  | Date      | July 28, 2006     |
| Name      | Dr. F. Burkert Dr. D. Linken-   | Telephone | ++49-214-30-36819 |
| Title     | Secretaries   |           | heil              |

I hereby certify that this correspondence is being facsimile transmitted to the Patent and Trademark Office, facsimile no. (571) 273-8300, on the date shown below.

Dated: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ (Barbara J. Millier)

## Electronic Acknowledgement Receipt

|   |   |
|---|---|
| <b>EFS ID:</b>                              | 3106864   |
| <b>Application Number:</b>                  | 12027553  |
| <b>International Application Number:</b>    |   |
| <b>Confirmation Number:</b>                 | 5078  |
| <b>Title of Invention:</b>                  | SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION  |
| <b>First Named Inventor/Applicant Name:</b> | Alexander Straub  |
| <b>Correspondence Address:</b>              | Connolly Bove Lodge & Hutz LLP<br>-<br>1007 North Orange Street<br>P. O. Box 2207<br>Wilmington DE 19899-2207<br>US 302-6589141<br>chanson@cblh.com |
| <b>Filer:</b>                               | Eamonn P. Morrison/Renee Conti  |
| <b>Filer Authorized By:</b>                 | Eamonn P. Morrison  |
| <b>Attorney Docket Number:</b>              | 11987-00030-US  |
| <b>Receipt Date:</b>                        | 04-APR-2008   |
| <b>Filing Date:</b>                         | 07-FEB-2008   |
| <b>Time Stamp:</b>                          | 16:01:04  |
| <b>Application Type:</b>                    | Utility under 35 USC 111(a)   |

### Payment information:

|                        |    |
|------------------------|----|
| Submitted with Payment | no |
|------------------------|----|

### File Listing:

| Document Number | Document Description                              | File Name          | File Size(Bytes) /Message Digest                  | Multi Part /.zip | Pages (if appl.) |
|-----------------|---|--------------------|---|------------------|------------------|
| 1               | Assignee showing of ownership per 37 CFR 3.73(b). | 373b_Statement.pdf | 50433<br>e2e6ee55cd4843cc1a718cd7164987618e2f3a85 | no               | 1                |

**Warnings:**

**Information:**

|   |                   |                       |   |    |   |
|---|-------------------|-----------------------|---|----|---|
| 2 | Power of Attorney | Power_of_Attorney.pdf | 59798<br>9249e21dac70884d59c136f3783e52af4a9d9bb6 | no | 1 |
|---|-------------------|-----------------------|---|----|---|

**Warnings:**

**Information:**

|                                     |  |  |        |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--------|--|--|
| <b>Total Files Size (in bytes):</b> |  |  | 110231 |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--------|--|--|

**This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.**

**New Applications Under 35 U.S.C. 111**

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

**National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371**

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

**New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office**

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

**STATEMENT UNDER 37 CFR 3.73(b)**

Applicant/Patent Owner: Bayer HealthCare Aktiengesellschaft

Application No./Patent No.: 12,027,553 Filed/Issue Date: February 7, 2008

Entitled: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION

Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, a Corporation  
(Name of Assignee) (Type of Assignee, e.g., corporation, partnership, university, government agency, etc.)

states that it is:

1.  the assignee of the entire right, title, and interest; or  
2.  an assignee of less than the entire right, title and interest.  
(The extent (by percentage) of its ownership interest is \_\_\_\_\_ %)

in the patent application/patent identified above by virtue of either:

A.  An assignment from the inventor(s) of the patent application/patent identified above. The assignment was recorded in the United States Patent and Trademark Office at Reel \_\_\_\_\_, Frame \_\_\_\_\_, or for which a copy thereof is attached.

OR

B.  A chain of title from the inventor(s), of the patent application/patent identified above, to the current assignee as follows:

Alexander Straub, Thomas Lampe,  
Jens Pohmann, Susanne Roehrig,  
Elisabeth Perzborn, Karl-Heinz

1. From: Schlemmer and Joseph Pernerstorfer To: Bayer Aktiengesellschaft  
The document was recorded in the United States Patent and Trademark Office at Reel 020729, Frame 0104, or for which a copy thereof is attached.
2. From: Bayer Aktiengesellschaft To: Bayer HealthCare Aktiengesellschaft  
The document was recorded in the United States Patent and Trademark Office at Reel 020729, Frame 0125, or for which a copy thereof is attached.
3. From: \_\_\_\_\_ To: \_\_\_\_\_  
The document was recorded in the United States Patent and Trademark Office at Reel \_\_\_\_\_, Frame \_\_\_\_\_, or for which a copy thereof is attached.

Additional documents in the chain of title are listed on a supplemental sheet.

As required by 37 CFR 3.73(b)(1)(i), the documentary evidence of the chain of title from the original owner to the assignee was, or concurrently is being, submitted for recordation pursuant to 37 CFR 3.11.

[NOTE: A separate copy (i.e., a true copy of the original assignment document(s)) must be submitted to Assignment Division in accordance with 37 CFR Part 3, to record the assignment in the records of the USPTO. See MPEP 302.08]

The undersigned (whose title is supplied below) is authorized to act on behalf of the assignee.

/Eamonn P. Morrison/  
Signature

April 4, 2008  
Date

Eamonn P. Morrison  
Printed or Typed Name

(302) 658-9141  
Telephone Number

Attorney for Applicant  
Title





UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

Table with 7 columns: APPLICATION NUMBER, FILING or 371(c) DATE, GRP ART UNIT, FIL FEE REC'D, ATTY,DOCKET.NO, TOT CLAIMS, IND CLAIMS. Row 1: 12/027,553, 02/07/2008, 1614, 1290, 11987-00030-US, 2, 1

CONFIRMATION NO. 5078

Connolly Bove Lodge & Hutz LLP
1007 North Orange Street
P. O. Box 2207
Wilmington, DE 19899-2207

FILING RECEIPT



Date Mailed: 02/27/2008

Receipt is acknowledged of this non-provisional patent application. The application will be taken up for examination in due course. Applicant will be notified as to the results of the examination. Any correspondence concerning the application must include the following identification information: the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections

Applicant(s)

- Alexander Straub, Wuppertal, GERMANY;
Thomas Lampe, Wuppertal, GERMANY;
Jens Pohlmann, Wuppertal, GERMANY;
Susanne Rohrig, Essen, GERMANY;
Elisabeth Perzborn, Wuppertal, GERMANY;
Karl-Heinz Schlemmer, Wuppertal, GERMANY;
Joseph Pernerstorfer, Wuppertal, GERMANY;

Assignment For Published Patent Application

Bayer Healthcare Aktiengesellschaft, Leverkusen, GERMANY

Power of Attorney: The patent practitioners associated with Customer Number 27941

Domestic Priority data as claimed by applicant

This application is a DIV of 11/460,529 07/27/2006
which is a CON of 10/181,051 06/24/2002 PAT 7,157,456
which is a 371 of PCT/EP00/12492 12/11/2000

Foreign Applications

GERMANY DE 199 62 924.2 12/24/1999

If Required, Foreign Filing License Granted: 02/22/2008

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is US 12/027,553

Projected Publication Date: 06/05/2008

**Non-Publication Request:** No

**Early Publication Request:** No

**Title**

SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION

**Preliminary Class**

514

## **PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES**

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER**  
**Title 35, United States Code, Section 184**  
**Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

**GRANTED**

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

**NOT GRANTED**

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

Docket No.: 11987-00030-US  
(PATENT)

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

---

In re Patent Application of:  
Alexander Straub et al.

Application No.: 12/027,553

Confirmation No.: 5078

Filed: February 7, 2008

Art Unit: N/A

For: **SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND  
THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD  
COAGULATION**

---

Examiner: Not Yet Assigned

**SECOND PRELIMINARY AMENDMENT**

MS Amendment  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

**INTRODUCTORY COMMENTS**

Prior to examination on the merits, please amend the above-captioned U.S. patent application as follows:

**Amendments to the Specification** begin on page 2 of this paper.

**Remarks/Arguments** begin on page 3 of this paper.

**AMENDMENT TO THE SPECIFICATION**

Please replace the paragraph beginning at page 1, line 2, of the specification, which starts with “This application is a divisional application of” with the following amended paragraph:

This application is a divisional application of U.S. Application Serial No. 11/460,529 filed ~~June 27, 2006~~ July 27, 2006, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, which is a ~~divisional application~~ continuation of U.S. Application Serial No. 10/181,051 filed ~~June 24, 2004~~, June 24, 2002, which issued on January 2, 2007 as U.S. Patent No. 7,157,456, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, which is the national stage entry under 35 U.S.C § 371 of international application No. PCT/EP00/12492, filed December 11, 2000, which claims priority to German application No. 199 62 924.2, filed December 24, 1999.

**REMARKS**

Applicants have amended the priority data in the specification (1) to correct the filing dates for Application Serial Nos. 11/460,529 and 10/181,051 and (2) to reflect that Application Serial No. 11/460,529 is a continuation of Application Serial No. 10/181,051, which issued as U.S. Patent No. 7,157,456 on January 2, 2007. No new matter has been added.

Filed concurrently herewith is a Supplemental Application Data Sheet which is amended (1) to reflect the serial number and filing date of the present application and (2) to change the continuity type and filing date of Application Serial No. 11/460,529 in the Domestic Priority Information.

In view of the foregoing amendment, Applicants believe the pending application is in condition for allowance.

Applicant believes no fee is due with this response. However, if a fee is due, please charge our Deposit Account No. 03-2775, under Order No. 11987-00030-US from which the undersigned is authorized to draw.

Dated: February 12, 2008

Respectfully submitted,

Electronic signature: /Eamonn Morrison/  
Eamonn Morrison

Registration No.: 55,841  
CONNOLLY BOVE LODGE & HUTZ LLP  
1007 North Orange Street  
P. O. Box 2207  
Wilmington, Delaware 19899-2207  
(302) 658-9141  
(302) 658-5614 (Fax)  
Attorney for Applicant

**Supplemental Application Data Sheet**

**Application Information**

Application number:: 12/027,553  
Filing Date:: 02/07/08  
Application Type:: Regular  
Subject Matter:: Utility  
Suggested Group Art Unit:: 1626  
CD-ROM or CD-R?:: None  
Sequence submission?:: None  
Computer Readable Form (CRF)?:: No  
Title:: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND  
THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD  
COAGULATION  
Attorney Docket Number:: 11987-00030-US  
Request for Early Publication?:: No  
Request for Non-Publication?:: No  
Small Entity?:: No  
Petition included?:: No  
Secrecy Order in Parent Appl.?:: No

**Applicant Information**

Applicant Authority Type:: Inventor  
Primary Citizenship Country:: Germany  
Status:: Full Capacity  
Given Name:: Alexander  
Family Name:: Straub

Applicant Authority Type:: Inventor

Primary Citizenship Country:: Germany  
Status:: Full Capacity  
Given Name:: Thomas  
Family Name:: Lampe

Applicant Authority Type:: Inventor  
Primary Citizenship Country:: Germany  
Status:: Full Capacity  
Given Name:: Jens  
Family Name:: Pohlmann

Applicant Authority Type:: Inventor  
Primary Citizenship Country:: Germany  
Status:: Full Capacity  
Given Name:: Susanne  
Family Name:: Rohrig

Applicant Authority Type:: Inventor  
Primary Citizenship Country:: Germany  
Status:: Full Capacity  
Given Name:: Elisabeth  
Family Name:: Perzborn

Applicant Authority Type:: Inventor  
Primary Citizenship Country:: Germany  
Status:: Full Capacity  
Given Name:: Karl-Heinz  
Family Name:: Schlemmer



Applicant Authority Type:: Inventor  
 Primary Citizenship Country:: Germany  
 Status:: Full Capacity  
 Given Name:: Joseph  
 Family Name:: Pernerstorfer

**Correspondence Information**

Name:: Connolly Bove Lodge & Hutz LLP  
 Street of mailing address:: 1007 North Orange Street  
 P. O. Box 2207  
 City of mailing address:: Wilmington  
 State or province of mailing address:: DE  
 Country of mailing address:: US  
 Postal or Zip Code of mailing address:: 19899-2207  
 Phone number:: (302) 658-9141  
 Fax number:: (302) 658-5614  
 E-mail address:: chanson@cblh.com

**Representative Information**

Representative Customer Number:: 23416

**Domestic Priority Information**

| Application::    | Continuity Type::              | Parent Application:: | Parent Filing Date::         |
|------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|
| This Application | Division of                    | 11/460529            | <del>06/27/06</del> 07/27/06 |
| 11/460529        | Division of<br>Continuation of | 10/181051            | 06/24/02                     |
| 10/181051        | National Stage of              | PCT/EP00/12492       | 12/11/00                     |

**Foreign Priority Information**

|           |                      |               |                    |
|-----------|----------------------|---------------|--------------------|
| Country:: | Application number:: | Filing Date:: | Priority Claimed:: |
| Germany   | DE 199 62 924.2      | 12/24/99      | Yes                |

**Assignee Information**

Assignee name:: Bayer Healthcare Aktiengesellschaft  
City of mailing address:: Leverkusen  
Country of mailing address:: Germany  
Postal or Zip Code of mailing address:: 51368

## Electronic Acknowledgement Receipt

|   |  |
|---|--|
| <b>EFS ID:</b>                              | 2846375  |
| <b>Application Number:</b>                  | 12027553   |
| <b>International Application Number:</b>    |  |
| <b>Confirmation Number:</b>                 | 5078   |
| <b>Title of Invention:</b>                  | SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION |
| <b>First Named Inventor/Applicant Name:</b> | Alexander Straub   |
| <b>Customer Number:</b>                     | 23416  |
| <b>Filer:</b>                               | Eamonn P. Morrison/Renee Conti   |
| <b>Filer Authorized By:</b>                 | Eamonn P. Morrison   |
| <b>Attorney Docket Number:</b>              | 11987-00030-US   |
| <b>Receipt Date:</b>                        | 12-FEB-2008  |
| <b>Filing Date:</b>                         |  |
| <b>Time Stamp:</b>                          | 11:50:02   |
| <b>Application Type:</b>                    | Utility under 35 USC 111(a)  |

### Payment information:

|                        |    |
|------------------------|----|
| Submitted with Payment | no |
|------------------------|----|

### File Listing:

| Document Number | Document Description | File Name                            | File Size(Bytes) /Message Digest                                      | Multi Part /.zip | Pages (if appl.) |
|-----------------|----------------------|--------------------------------------|---|------------------|------------------|
| 1               |                      | Second_Preliminary_Amend<br>ment.pdf | 71826<br><small>159e8c164cf8847a73cdef573330d3a4<br/>0020441f</small> | yes              | 3                |

| Multipart Description/PDF files in .zip description |       |     |  |
|---|-------|-----|--|
| Document Description                                | Start | End |  |
| Preliminary Amendment                               | 1     | 1   |  |
| Specification                                       | 2     | 2   |  |
| Applicant Arguments/Remarks Made in an Amendment    | 3     | 3   |  |

**Warnings:**

**Information:**

|   |                        |                      |  |    |   |
|---|------------------------|----------------------|--|----|---|
| 2 | Application Data Sheet | Supplemental_ADS.pdf | 78423  | no | 4 |
|   |                        |                      | d95ad9e9511c4208d951bccf605385aa<br>73448764 |    |   |

**Warnings:**

**Information:**

This is not an USPTO supplied ADS fillable form

**Total Files Size (in bytes):** 150249

**This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.**

**New Applications Under 35 U.S.C. 111**

**If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.**

**National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371**

**If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.**

**New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office**

**If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.**

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICATION FOR U.S. LETTERS PATENT

**Title:**

**SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD  
COAGULATION**

**Inventors:**

**Alexander Straub, Thomas Lampe, Jens Pohlmann, Susanne Rohrig, Elisabeth  
Perzborn, Karl-Heinz Schlemmer, and Joseph Pernerstorfer**

Eamonn P. Morrison – 55,841  
CONNOLLY BOVE LODGE & HUTZ  
LLP  
1007 North Orange Street  
P.O. Box 2207  
Wilmington, Delaware 19899  
(302) 658-9141

## CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application is a divisional application of U.S. Application Serial No. 11/460,529 filed June 27, 2006, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, which is a divisional application of U.S. Application Serial No. 10/181,051 filed  
5 June 24, 2004, which issued on January 2, 2007 as U.S. Patent No. 7,157,456, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, which is the national stage entry under 35 U.S.C. § 371 of international application No. PCT/EP00/12492, filed December 11, 2000, which claims priority to German application No. 199 62 924.2, filed December 24, 1999.

## FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the field of blood coagulation. In particular, the present invention relates to novel oxazolidinone derivatives, to processes for their preparation and to their use as active compounds in medicaments.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Blood coagulation is a protective mechanism of the organism which helps to "seal" defects in the wall of the blood vessels quickly and reliably. Thus, loss of blood can be avoided or kept to a minimum. Haemostasis after injury of the blood vessels is  
20 effected mainly by the coagulation system in which an enzymatic cascade of complex reactions of plasma proteins is triggered. Numerous blood coagulation factors are involved in this process, each of which factors converts, on activation, the respectively next inactive precursor into its active form. At the end of the cascade comes the conversion of soluble fibrinogen into insoluble fibrin, resulting in the  
25 formation of a blood clot. In blood coagulation, traditionally the intrinsic and the extrinsic system, which end in a joint reaction path, are distinguished. Here factor Xa, which is formed from the proenzyme factor X, plays a key role, since it connects the two coagulation paths. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to thrombin. The resulting thrombin, in turn, cleaves fibrinogen to fibrin, a  
30 fibrous/gelatinous coagulant. In addition, thrombin is a potent effector of platelet aggregation which likewise contributes significantly to haemostasis.

Maintenance of normal haemostasis - between bleeding and thrombosis - is subject to a complex regulatory mechanism. Uncontrolled activation of the coagulant system or  
35 defective inhibition of the activation processes may cause formation of local thrombi or embolisms in vessels (arteries, veins, lymph vessels) or in heart cavities. This may

lead to serious disorders, such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep venous thromboses; hereinbelow, these disorders are collectively also referred to as thromboembolic disorders. In addition, in the case of consumption coagulopathy, hypercoagulability may – systemically - result in disseminated intravascular coagulation.

These thromboembolic disorders are the most frequent cause of morbidity and mortality in most industrialized countries (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch [clinical dictionary], 257<sup>th</sup> edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 199 ff., entry “Blutgerinnung” [blood coagulation]; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entry “Blutgerinnung”; Lubert Stryer, Biochemie [biochemistry], Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, page 259 ff.).

The anticoagulants, i.e. substances for inhibiting or preventing blood coagulation, which are known from the prior art have various, often grave disadvantages. Accordingly, in practice, an efficient treatment method or prophylaxis of thromboembolic disorders is very difficult and unsatisfactory.

In the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders, use is firstly made of heparin, which is administered parenterally or subcutaneously. Owing to more favourable pharmacokinetic properties, preference is nowadays more and more given to low-molecular-weight heparin; however, even with low-molecular-weight heparin, it is not possible to avoid the known disadvantages described below, which are involved in heparin therapy. Thus, heparin is ineffective when administered orally and has a relatively short half-life. Since heparin inhibits a plurality of factors of the blood coagulation cascade at the same time, the action is nonselective. Moreover, there is a high risk of bleeding; in particular, brain haemorrhages and gastrointestinal bleeding may occur, which may result in thrombopenia, drug-induced alopecia or osteoporosis (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257<sup>th</sup> edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 610, entry “Heparin”; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entry “Heparin”).

35

A second class of anticoagulants are the vitamin K antagonists. These include, for example, 1,3-indanediones, and especially compounds such as warfarin, phenprocoumon, dicumarol and other coumarin derivatives which inhibit the synthesis of various products of certain vitamin K-dependent coagulation factors in the liver in a non-selective manner. Owing to the mechanism of action, however, the onset of the action is very slow (latency to the onset of action 36 to 48 hours). It is possible to administer the compounds orally; however, owing to the high risk of bleeding and the narrow therapeutic index, a time-consuming individual adjustment and monitoring of the patient are required. Moreover, other adverse effects, such as gastrointestinal disturbances, hair loss and skin necroses, have been described (Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257<sup>th</sup> edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 292 ff., entry "coumarin derivatives"; Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5<sup>th</sup> edition, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, entry "vitamin K").

Recently, a novel therapeutic approach for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disorders has been described. This novel therapeutic approach aims to inhibit factor Xa (cf. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* **1999**, *93*, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, *Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry*, *DDT* **1998**, *3*, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, *Factor Xa inhibitors*, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 931; B. Kaiser, *Thrombin and factor Xa inhibitors*, *Drugs of the Future* **1998**, *23*, 423; A. Uzan, *Antithrombotic agents*, *Emerging Drugs* **1998**, *3*, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, *Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs* **1999**, *1 (1)*, 63). It has been shown that, in animal models, various both peptidic and nonpeptidic compounds are effective as factor Xa inhibitors.

Accordingly, it is an object of the present invention to provide novel substances for controlling disorders, which substances have a wide therapeutic spectrum.

In particular, they should be suitable for a more efficient prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders, avoiding - at least to some extent - the disadvantages of the prior art described above, where the term "thromboembolic disorders" in the context of the present invention is to be understood as meaning, in particular, serious disorders, such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary



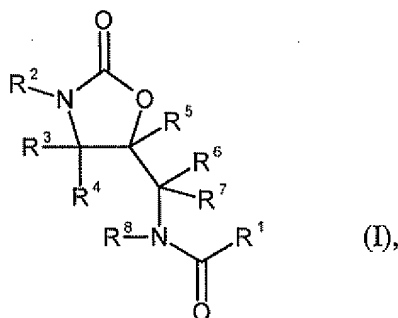
- 4 -

bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep venous thromboses.

5 It is another object of the present invention to provide novel anticoagulants which inhibit the blood coagulation factor Xa with increased selectivity, avoiding - at least to some extent - the problems of the therapeutic methods for thromboembolic disorders known from the prior art.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

10 Accordingly, the present invention provides substituted oxazolidinones of the general formula (I)



in which:

15

R<sup>1</sup> represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted;

R<sup>2</sup> represents any organic radical;

20

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

25

except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each simultaneously hydrogen.

30

Preference is given here to compounds of the general formula (I),

in which

5 R<sup>1</sup> represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; cyano; nitro; amino; aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl which for its part may optionally be mono- or polysubstituted by halogen; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy; imidazoliny; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; carbamoyl; and mono- and di-  
10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> represents one of the groups below:  
A-,  
A-M-,  
15 D-M-A-,  
B-M-A-,  
B-,  
B-M-,  
B-M-B-,  
20 D-M-B-,

where:

the radical "A" represents (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, preferably (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;  
25 the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;  
the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused 4- to 9-membered heterocycle  
30 which contains up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;  
the radical "M" represents -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-,  
35 -SO<sub>2</sub>- or represents a covalent bond;

- 6 -

where

the groups "A", "B" and "D" defined above may each optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyloxymethoxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxy-alkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

where (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

where:

v is either 0 or 1 and

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, carbamoyl, trifluoromethyl, phenyl or pyridyl, and/or

R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> or -COR<sup>33</sup>,

- 7 -

where

5           R<sup>33</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, which may optionally be substituted by  
phenyl or acetyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroaryl,  
trifluoromethyl, tetrahydrofuranyl or butyrolactone,

10

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and each represents  
hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

15

except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an  
unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a mono- or  
polysubstituted phenyl radical and the radicals R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each  
simultaneously hydrogen.

20

Preference is also given here to compounds of the general formula (I),

in which

25

R<sup>1</sup> represents thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may  
optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably chlorine or  
bromine, by amino, aminomethyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, preferably methyl, where  
the (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl radical for its part may optionally be mono- or  
polysubstituted by halogen, preferably fluorine,

30

R<sup>2</sup> represents one of the groups below:

A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
35       B-M-A-,  
B-,

- 8 -

B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,

5                   where:

the radical "A" represents (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, preferably (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

10                   the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

15                   the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocycle which contains up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

20                   the radical "M" represents -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- or represents a covalent bond;

25                   where

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

30                   where (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

35                   where:

- 9 -

v is either 0 or 1 and

5  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  and  $R^{29}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, and/or

10  $R^{27}$  and  $R^{28}$  or  $R^{27}$  and  $R^{29}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

15  $R^{30}$  and  $R^{31}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl, 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl or -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are identical or different and each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl

25 and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

except for compounds of the general formula (I) in which the radical  $R^1$  is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical  $R^2$  is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each 30 simultaneously hydrogen.

Particular preference is given here to compounds of the general formula (I),

in which

35

- 10 -

R<sup>1</sup> represents thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably chlorine or bromine, or by (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, preferably methyl, where the (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl radical for its part may optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably fluorine,

R<sup>2</sup> represents one of the groups below:  
 A-,  
 A-M-,  
 10 D-M-A-,  
 B-M-A-,  
 B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 15 D-M-B-,

where:

the radical "A" represents phenyl or naphthyl, in particular phenyl;  
 the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 2 heteroatoms from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;  
 20 the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which contains up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;  
 25 the radical "M" represents -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- or represents a covalent bond;

where

30 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>;  
 35 -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

- 11 -

5 where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

where:

10 v is either 0 or 1, preferably 0, and

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or else cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl

and/or

15 R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached may form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to two identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S,  
20 and

R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl or phenylcarbonyl,  
25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and each represents hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl  
30

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

except for compounds of the general formula (I) in which the radical R<sup>1</sup> is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical R<sup>2</sup> is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each simultaneously hydrogen.  
35



Particular preference is given here to compounds of the general formula (I),

in which

5

R<sup>1</sup> represents 2-thiophene which may optionally be substituted in the 5-position by a radical from the group consisting of chlorine, bromine, methyl or trifluoromethyl,

10

R<sup>2</sup> represents one of the groups below:

A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
15 B-,  
B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,

20

where:

the radical "A" represents phenyl or naphthyl, in particular phenyl;

the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 2 heteroatoms from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

25

the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which contains a nitrogen atom and optionally a further heteroatom and/or hetero chain member from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub> and O; or contains up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub> and O;

30

the radical "M" represents -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- or represents a covalent bond;

where

35

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group

consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
 alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
 alkanoyloxymethyloxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>;  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

5

where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or  
 cyclohexyl for their part may optionally be substituted by a  
 radical from the group consisting of cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>;  
 -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

10

where:

v is either 0 or 1, preferably 0, and

15

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one  
 another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or else  
 cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl

and/or

20

R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which  
 they are attached may form a saturated or partially unsaturated  
 5- to 7-membered heterocycle having up to two identical or  
 different heteroatoms from the group consisting of N, O and S,  
 and

25

R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another  
 each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, cyclopropyl,  
 cyclopentyl, cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl or phenylcarbonyl,

30

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are identical or different and each represents  
 hydrogen or represents (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl

35

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

except for compounds of the general formula (I) in which the radical  $R^1$  is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical  $R^2$  is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each simultaneously hydrogen.

5

Very particular preference is given here to compounds of the general formula (I),

in which

10  $R^1$  represents 2-thiophene which is substituted in the 5-position by a radical from the group consisting of chlorine, bromine, methyl and trifluoromethyl,

$R^2$  represents D-A-:

15

where:

the radical "A" represents phenylene;

the radical "D" represents a saturated 5- or 6-membered heterocycle, which is attached to "A" via a nitrogen atom,

20

which has a carbonyl group directly adjacent to the linking nitrogen atom and

in which one carbon ring member may be replaced by a heteroatom from the group consisting of S, N and O;

25

where

the group "A" defined above may optionally be mono- or disubstituted in the meta position with respect to the point of attachment to the oxazolidinone, by a radical from the group consisting of fluorine, chlorine, nitro, amino, trifluoromethyl, methyl and cyano,

30

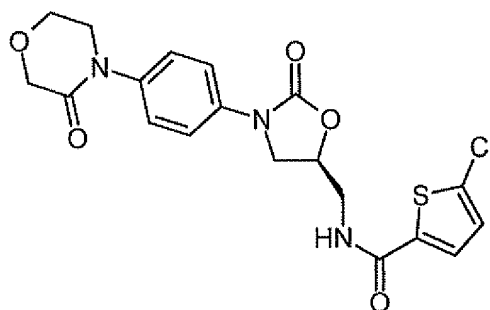
$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  each represent hydrogen

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

35

Very particular preference is also given here to the compound having the following formula

- 15 -



and to its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs.

In the compounds of the general formula (I) above, the radical

5

$R^1$  may in particular represent optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; cyano; nitro;  $(C_1-C_8)$ -alkyl, which for its part may optionally be mono- or polysubstituted by halogen;  $(C_3-C_7)$ -cycloalkyl;  $(C_1-C_8)$ -alkoxy; imidazolyl;  $-C(=NH)NH_2$ ; carbamoyl; and mono- and di-  $(C_1-C_4)$ -alkylaminocarbonyl.

10

In the compounds of the general formula (I), the radical

15

$R^1$  may preferably represent thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably chlorine or bromine, or by  $(C_1-C_8)$ -alkyl, preferably methyl, where the  $(C_1-C_8)$ -alkyl radical, preferably the methyl radical, may for its part optionally be mono- or polysubstituted by halogen, preferably fluorine.

20

In the compounds of the general formula (I), the radicals

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  may be identical or different and may represent, in particular, hydrogen or  $(C_1-C_6)$ -alkyl, preferably hydrogen or  $(C_1-C_4)$ -alkyl, very particularly preferably hydrogen.

25

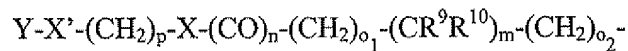
The radical  $R^2$ , i.e. the organic radical, can in particular be selected from the substituent groups listed below:

30

In the compounds of the general formula (I), the radical

- 16 -

R<sup>2</sup> may, in particular, represent a group of the following formula:



5

where:

m is an integer from 0 to 6, preferably from 1 to 3,

10 n is either 0 or 1,

p is an integer from 0 to 3, preferably either 0 or 1,

o<sub>1</sub> is an integer 0 or 1,

15

o<sub>2</sub> is an integer 0 or 1,

R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> are identical or different and each represents hydrogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, preferably methyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, preferably methoxy; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl; hydroxyl or fluorine,

20

X and X' are identical or different and each represents O; N-R<sup>11</sup> or a covalent bond,

25

where R<sup>11</sup> represents H; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, preferably methyl, or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

Y represents a 3- to 7-membered saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical which optionally contains 1 to 3 identical or different heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of N, O, S, SO and SO<sub>2</sub>,

30

where:

this radical Y may optionally be substituted by a 5- or 6-membered aromatic or a 3- to 7-membered saturated or partially unsaturated

35

- 17 -

cyclic hydrocarbon radical which optionally contains up to 3 identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S and

5 where this radical may for its part optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; hydroxyl; halogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; -C(=NR<sup>12</sup>)NR<sup>13</sup>R<sup>13'</sup>; and -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

where:

10 R<sup>12</sup> represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl;

R<sup>13</sup> and R<sup>13'</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl

15

and/or

20 R<sup>13</sup> and R<sup>13'</sup> together with the N atom to which they are attached form a 5- to 7-membered heterocycle which may optionally contain up to 2 further heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

25 R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkanoyl;

and/or

30 this radical Y may furthermore optionally be substituted by a radical from the group consisting of oxo; cyano; thiono; halogen; -OR<sup>16</sup>; =NR<sup>16</sup>; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup> and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,

35 in which (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl for its part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of hydroxyl; cyano; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> and -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup>,

- 18 -

where:

5  $R^{16}$  and  $R^{17}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl;

10  $R^{18}$  represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl;

$R^{19}$  and  $R^{19'}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl and/or

15  $R^{19}$  and  $R^{19'}$  together with the N atom to which they are attached form a 5- to 7-membered heterocycle which may optionally contain up to 2 further heteroatoms from the group consisting of N, O and S.

20 Particular preference is given to compounds of the general formula (I) in which the radical

$R^2$  represents a group of the following formula:

25  $Y-X^2-(CH_2)_p-X-(CO)_n-(CH_2)_{o_1}-(CR^9R^{10})_m-(CH_2)_{o_2}-$

where

30 m is an integer from 0 to 3,

n is an integer 0 or 1,

p is an integer 0 or 1,

35  $o_1$  is an integer 0 or 1,

- 19 -

$o_2$  is an integer 0 or 1,

$R^9$  and  $R^{10}$  are identical or different and each represents hydrogen; methyl; methoxy; hydroxyl or fluorine,

5

X and X' are identical or different and each represents O; N- $R^{11}$  or a covalent bond,

where  $R^{11}$  represents H or methyl,

10

Y represents a 5- to 7-membered saturated cyclic hydrocarbon radical which optionally contains 1 or 2 identical or different heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of N, O, S, SO and  $SO_2$ , in particular cyclohexyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, diazepinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl,

15

where:

this radical Y may optionally be substituted by a 5- or 6-membered aromatic or a 5- to 7-membered saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical which optionally contains up to 2 identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S and

20

where this radical for its part may be substituted by a radical from the group consisting of cyano; hydroxyl; fluorine; chlorine;  $(C_1-C_4)$ -alkyl;  $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$ ; and  $-NR^{14}R^{15}$ ,

25

where:

$R^{12}$  represents hydrogen, methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl;

30

$R^{13}$  and  $R^{13'}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl and/or

35



- 20 -

5 R<sup>13</sup> and R<sup>13'</sup> together with the N atom to which they are attached form a 5- to 7-membered heterocycle which may optionally contain up to 2 further heteroatoms from the group consisting of N, O and S, in particular piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl and thiomorpholinyl;

10 R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl or else acetyl;

and/or

15 this radical Y may furthermore optionally be substituted by a radical from the group consisting of oxo; cyano; thiono; fluorine; chlorine; -OH; -OCH<sub>3</sub>; =NR<sup>16</sup>; -NH<sub>2</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup> and methyl,

20 in which methyl for its part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of hydroxyl; cyano; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> and -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup>,

where:

25 R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, methyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl or acetyl;

30 R<sup>18</sup> represents hydrogen, methyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl;

R<sup>19</sup> and R<sup>19'</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, methyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl  
and/or

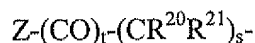
35

- 21 -

5 R<sup>19</sup> and R<sup>19'</sup> together with the N atom to which they are attached form a 5- to 7-membered heterocycle which may optionally contain up to 2 further heteroatoms from the group consisting of N, O and S, in particular piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl and thio-morpholinyl.

Likewise, in the compounds of the general formula (I), the radical

10 R<sup>2</sup> may represent a group of the formula below:



where:

15

s is an integer from 1 to 6,

t is either 0 or 1,

20

R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> are identical or different and each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, hydroxyl or fluorine,

Z represents a radical which is selected from the group consisting of cyano; -C(NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)=NR<sup>24</sup>; -CO(NH)<sub>u</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; and -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>,

25

where:

u is either 0 or 1, preferably 0, and

30

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> and R<sup>24</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, preferably hydrogen or methyl, and/or

35

R<sup>22</sup> and R<sup>23</sup> together with the N atom to which they are attached form a 5- to 7-membered heterocycle which may optionally contain

up to 2 further heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of N, O, S, SO and SO<sub>2</sub>;

5 R<sup>25</sup> and R<sup>26</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, preferably hydrogen, methyl or ethyl, where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by hydroxyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy.

10 Furthermore, in the compounds of the general formula (I), the radical

R<sup>2</sup> may represent one of the following groups:

A-,  
 A-M-,  
 15 D-M-A-,  
 B-M-A-,  
 B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 20 D-M-B-,

where:

25 the radical "A" represents (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, preferably (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

30 the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocycle which contains up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

35 the radical "M" represents -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- or represents a covalent bond;

where

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyloxymethoxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

10

where (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

15

where:

v is either 0 or 1 and

20

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl and/or

25

R<sup>27</sup> and R<sup>28</sup> or R<sup>27</sup> and R<sup>29</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

30

R<sup>30</sup> and R<sup>31</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl or -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>.

35

Preference is also given to compounds of the general formula (I) in which the radical

- 24 -

R<sup>2</sup> represents one of the groups below:

A-,  
 A-M-,  
 D-M-A-,  
 5 B-M-A-,  
 B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,  
 10

where:

the radical "A" represents phenyl or naphthyl, in particular phenyl;

the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 2 heteroatoms from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which contains up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "M" represents -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- or represents a covalent bond;

where

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

where (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl for their part may optionally be substituted by a radical from the group consisting of cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

where:

- 25 -

v is either 0 or 1, preferably 0, and

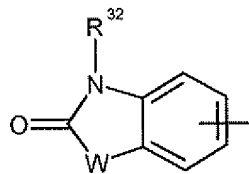
5  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  and  $R^{29}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or else cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl and/or

10  $R^{27}$  and  $R^{28}$  or  $R^{27}$  and  $R^{29}$  together with the nitrogen atom to which they are attached may form a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to two identical or different heteroatoms from the group consisting of N, O and S, and

15  $R^{30}$  and  $R^{31}$  are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulphonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl or phenylcarbonyl.

20 Likewise, in the compounds of the general formula (I), the radical

$R^2$  may represent a group of the following formula:



where

25

$R^{32}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, preferably hydrogen or methyl, and

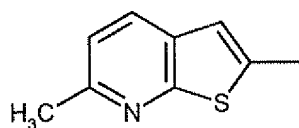
W represents S, NH or O, preferably S.

30

Moreover, in the compounds of the general formula (I), the radical

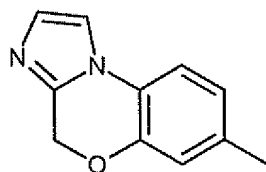
$R^2$  may be a group of the formula below

- 26 -



5 Finally, in the compounds of the general formula (I), the radical

$R^2$  may be a group of the formula below



10

#### DETAILED DESCRIPTION

To date, oxazolidinones have essentially only been described as antibiotics, and in individual cases also as MAO inhibitors and fibrinogen antagonists (review: Riedl, B., Endermann, R., *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9* (5), 625), where a small 5-[acylaminomethyl] group (preferably 5-[acetylaminoethyl]) appears to be essential for the antibacterial activity.

Substituted aryl- and heteroarylphenyloxazolidinones in which a mono- or polysubstituted phenyl radical may be attached to the N atom of the oxazolidinone ring and which may have an unsubstituted N-methyl-2-thiophenecarboxamide radical in the 5-position of the oxazolidinone ring, and their use as antibacterial substances, are known from U.S. Patents US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 and US-A-5 565 571.

25

In addition, benzimidazole-containing oxazolidinones are known as synthetic intermediates in the synthesis of factor Xa inhibitors and/or fibrinogen antagonists (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

30

Depending on the substitution pattern, the compounds of the general formula (I) according to the invention may exist in stereoisomeric forms which are either like

image and mirror image (enantiomers) or not like image and mirror image (diastereomers). The invention relates both to the enantiomers or diastereomers and to their respective mixtures. The racemic forms, like the diastereomers, can be separated in a known manner into the stereoisomerically uniform components.

5

Furthermore, certain compounds of the general formula (I) can be present in tautomeric forms. This is known to the person skilled in the art, and such compounds are likewise within the scope of the invention.

10

Physiologically acceptable, i.e. pharmaceutically compatible, salts can be salts of the compounds according to the invention with inorganic or organic acids. Preference is given to salts with inorganic acids, such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or sulphuric acid, or to salts with organic carboxylic or sulphonic acids, such as, for example, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, benzoic acid, or methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, toluenesulphonic acid or naphthalenedisulphonic acid.

15

Other pharmaceutically compatible salts which may be mentioned are salts with customary bases, such as, for example, alkali metal salts (for example sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium or magnesium salts) or ammonium salts, derived from ammonia or organic amines, such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine or methylpiperidine.

20

According to the invention, "hydrates" are forms of the compounds of the general formula (I) above which form a molecule compound (solvate) in the solid or liquid state by hydration with water. In the hydrates, the water molecules are attached through secondary valencies by intermolecular forces, in particular hydrogen bridges. Solid hydrates contain water as so-called crystal water in stoichiometric ratios, where the water molecules do not have to be equivalent with respect to their binding state. Examples of hydrates are sesquihydrates, monohydrates, dihydrates or trihydrates. Equally suitable are the hydrates of salts of the compounds according to the invention.

30

According to the invention, "prodrugs" are forms of the compounds of the general formula (I) above which for their part can be biologically active or inactive, but which

35



can be converted into the corresponding biologically active form (for example metabolically, solvolytically or in another way).

5 Halogen represents fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preference is given to chlorine or fluorine.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl. The corresponding alkyl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl.

15 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, alkylsulphonyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxy-alkyl, alkoxycarbonyl-alkyl, alkanoylalkyl, aminoalkyl or alkylaminoalkyl is likewise derived from this definition.

20 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl represents a cyclic alkyl radical having 3 to 7 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. The corresponding cycloalkyl groups having fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-cycloalkyl, are derived analogously from this definition. Preference is given to cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

25 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, cycloalkanoyl, is likewise derived from this definition.

30 In the context of the invention, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl represents a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 6 carbon atoms. Preference is given to a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: vinyl, allyl, isopropenyl and n-but-2-en-1-yl.

35 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy represents a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, n-heptoxy and n-octoxy. The corresponding alkoxy groups having fewer carbon atoms, such as, for

- 29 -

example, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy.

5 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example alkoxy-alkyl, alkoxycarbonyl-alkyl and alkoxycarbonyl, is likewise derived from this definition.

10 Mono- or di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl represents an amino group which is attached via a carbonyl group and which has a straight-chain or branched or two identical or different straight-chain or branched alkyl substituents having in each case 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, t-butylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-methyl-*N*-n-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-n-propylamino and *N*-t-butyl-*N*-methylamino.

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms which carries a doubly attached oxygen atom in the 1-position and is attached via the 1-position. Examples which may be mentioned are: formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, i-butyryl, pivaloyl, n-hexanoyl. The corresponding alkanoyl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyl.

25 The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, cycloalkanoyl and alkanoylalkyl, is likewise derived from this definition.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl represents a cycloalkyl radical having 3 to 7 carbon atoms as defined above which is attached via a carbonyl group.

30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy represents a straight-chain or branched alkanoyloxymethyloxy radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: acetoxymethyloxy, propionoxymethyloxy, n-butyroxymethyloxy, i-butyroxymethyloxy, pivaloyloxymethyloxy, n-hexanoyloxymethyloxy. The corresponding alkanoyloxymethyloxy groups having fewer carbon atoms, such as, for

35

- 30 -

example, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkanoyloxymethoxy.

5     (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl represents an aromatic radical having 6 to 14 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: phenyl, naphthyl, phenanthrenyl and anthracenyl. The corresponding aryl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl are derived analogously from this definition. In general, preference is given to (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl.

10    The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, arylcarbonyl, is likewise derived from this definition.

15    (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl or a 5- to 10-membered aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, O, N and NO (N-oxide) represents a mono- or bicyclic heteroaromatic which is attached via a carbon ring atom of the heteroaromatic or, if appropriate, via a nitrogen ring atom of the heteroaromatic. Examples which may be mentioned are: pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl or isoxazolyl, indolyl, benzo[b]thienyl, benzo[b]furyl, 20    indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, quinazolinyl. The corresponding heterocycles having a smaller ring size, such as, for example, 5- or 6-membered aromatic heterocycles, are derived analogously from this definition. In general, preference is given to 5- or 6-membered aromatic heterocycles, such as, for example, pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridazinyl, furyl and thienyl.

25    The meaning of the corresponding component of other more complex substituents, such as, for example, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl, is likewise derived from this definition.

30    A 3- to 9-membered saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused heterocycle having up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O represents a heterocycle which may contain one or more double bonds, which may be mono- or bicyclic, to which a benzene ring may be fused to two adjacent carbon ring atoms and 35    which is attached via a carbon ring atom or a nitrogen ring atom. Examples which may be mentioned are: tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, piperidinyl, 1,2-

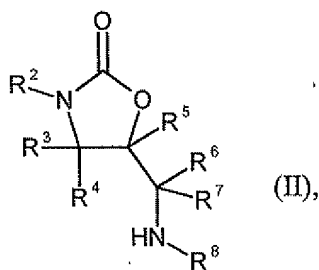
- 31 -

dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholinyl N-oxide, thiomorpholinyl, azepinyl, and 1,4-diazepinyl. Preference is given to piperidinyl, morpholinyl and pyrrolidinyl.

- 5 The corresponding cycles having a smaller ring size, such as, for example, 5- to 7-membered cycles, are derived analogously from this definition.

The present invention also provides a process for preparing the compounds of the general formula (I) according to the invention where either, according to one process  
10 alternative

[A] compounds of the general formula (II)



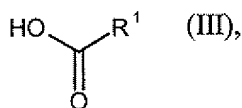
15

in which

the radicals  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , and  $R^8$  are each as defined above,

20

are reacted with carboxylic acids of the general formula (III)



25

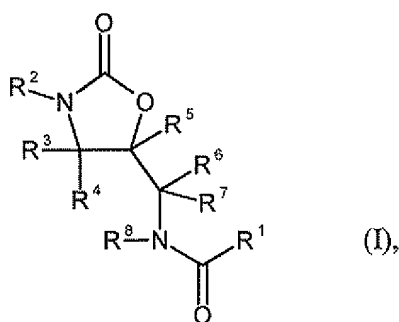
in which

the radical  $R^1$  is as defined above,

- 32 -

or else with the corresponding carbonyl halides, preferably carbonyl chlorides, or else with the corresponding symmetric or mixed carboxylic anhydrides of the carboxylic acids of the general formula (III) defined above

5 in inert solvents, if appropriate in the presence of an activating or coupling agent and/or a base, to give compounds of the general formula (I)

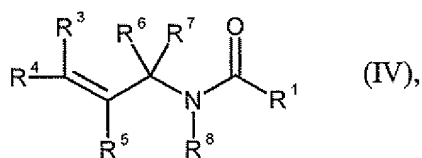


10 in which

the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined above,

15 or else according to a process alternative

[B] compounds of the general formula (IV)



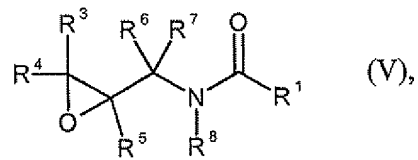
20

in which

the radicals  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined above,

25 are converted, using a suitable selective oxidizing agent in an inert solvent, into the corresponding epoxide of the general formula (V)

- 33 -



in which

5 the radicals  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined above,

and, by reaction in an inert solvent, if appropriate in the presence of a catalyst,  
with an amine of the general formula (VI)

10

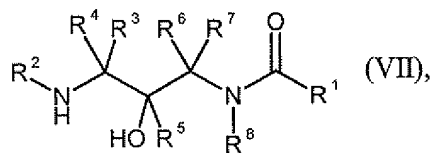


in which

15

the radical  $R^2$  is as defined above,

the compounds of the general formula (VII)



20

in which

the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined  
above,

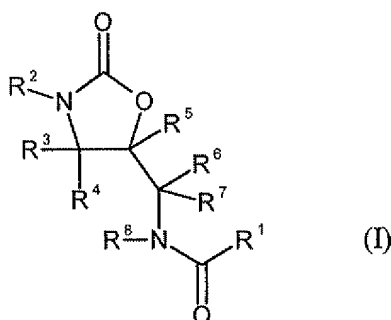
25

are initially prepared and

subsequently, in an inert solvent in the presence of phosgene or phosgene  
equivalents, such as, for example, carbonyldiimidazole (CDI), cyclized to  
give the compounds of the general formula (I)

30

- 34 -



in which

5                   the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are each as defined above,

10                   where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where  $R^2$  contains a 3- to 7-membered saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical having one or more identical or different heteroatoms from the group consisting of N and S, an oxidation with a selective oxidizing agent to afford the corresponding sulphone, sulphoxide or N-oxide may follow

15                   and/or

20                   where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a cyano group in the molecule, an amidination of this cyano group by customary methods may follow

and/or

25                   where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a BOC amino protective group in the molecule, removal of this BOC amino protective group by customary methods may follow

and/or

30

- 35 -

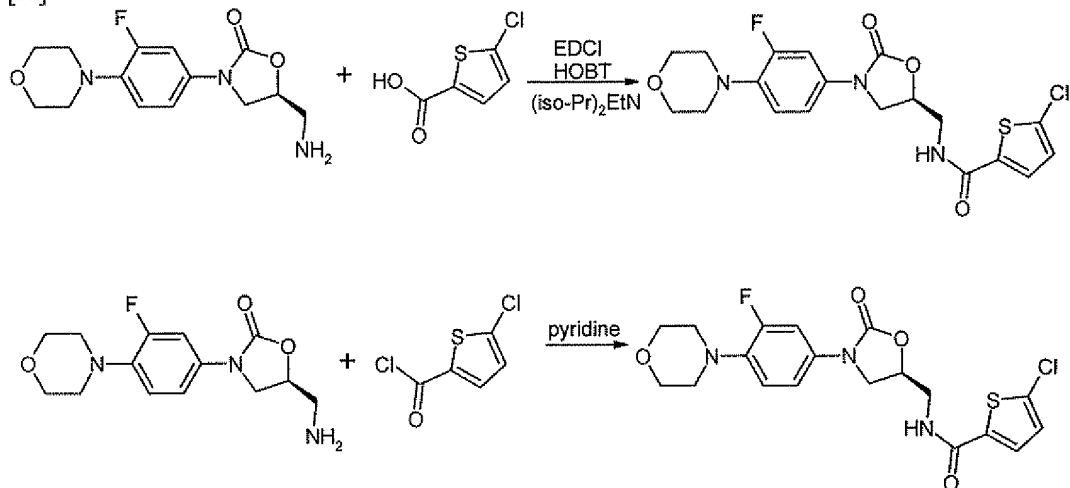
where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has an aniline or benzylamine radical in the molecule, a reaction of this amino group with various reagents such as carboxylic acids, carboxylic anhydrides, carbonyl chlorides, isocyanates, sulphonyl chlorides or alkyl halides to give the corresponding derivatives may follow

and/or

where - both for process alternative [A] and for process alternative [B] - in the case where the compound prepared in this manner has a phenyl ring in the molecule, a reaction with chlorosulphonic acid and subsequent reaction with amines to give the corresponding sulphonamides may follow.

The processes according to the invention can be illustrated in an exemplary manner by the equations below:

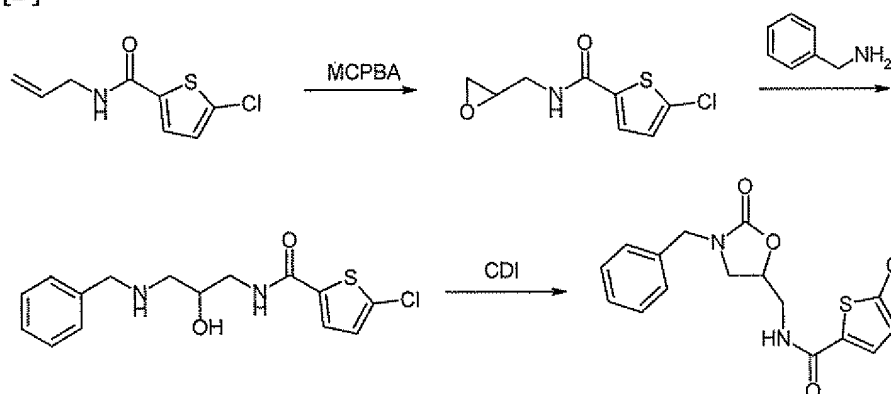
[A]



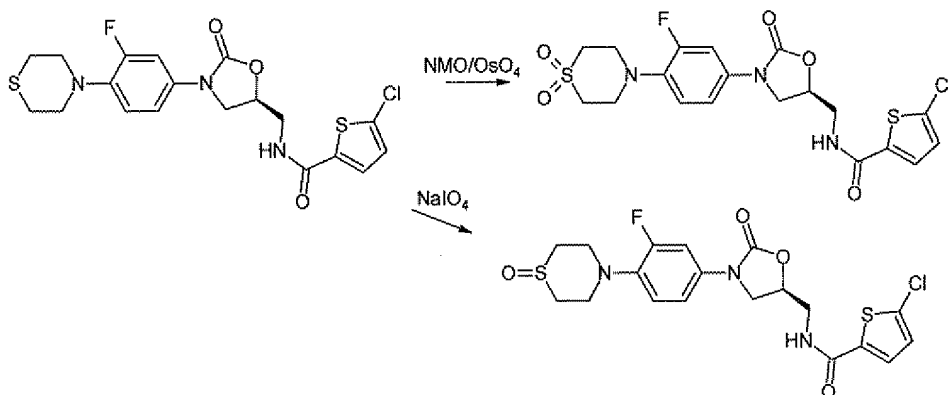


- 36 -

[B]



5 The oxidation step described above, which is optional, can be illustrated in an exemplary manner by the equation below:



10 Suitable solvents for the processes described above are organic solvents which are inert under the reaction conditions. These include halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, trichloromethane, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, trichloroethane, tetrachloroethane, 1,2-dichloroethylene or trichloroethylene, ethers, such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, alcohols, such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, 15 n-butanol or tert-butanol, hydrocarbons, such as benzene, xylene, toluene, hexane or cyclohexane, dimethylformamide, dimethyl sulphoxide, acetonitrile, pyridine, hexamethylphosphoric triamide or water.

20 It is also possible to use solvent mixtures of the solvents mentioned above.

20

Suitable activating or coupling agents for the processes described above are the reagents which are customarily used for this purpose, for example *N'*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide · HCl, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-hydroxy-1H-benzotriazole · H<sub>2</sub>O and the like.

5

Suitable bases are the customary inorganic or organic bases. These preferably include alkali metal hydroxides, such as, for example, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or alkali metal carbonates, such as sodium carbonate or potassium carbonate, or sodium methoxide or potassium methoxide or sodium ethoxide or potassium ethoxide or potassium-*tert*-butoxide, or amides, such as sodium amide, lithium bis-(trimethylsilyl)amide or lithium diisopropylamide, or amines, such as triethylamine, diisopropylethylamine, diisopropylamine, 4-*N,N*-dimethylamino-pyridine or pyridine.

10

15

The base can be employed here in an amount of from 1 to 5 mol, preferably from 1 to 2 mol, based on 1 mol of the compounds of the general formula (II).

The reactions are generally carried out in a temperature range of from -78°C to reflux temperature, preferably in the range from 0°C to reflux temperature.

20

The reactions can be carried out at atmospheric, elevated or reduced pressure (for example in the range from 0.5 to 5 bar). In general, the reactions are carried out at atmospheric pressure.

25

Suitable selective oxidizing agents, both for the preparation of the epoxides and for the optional oxidation to give the sulphone, sulphoxide or N-oxide, are *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA), sodium metaperiodate, *N*-methylmorpholine N-oxide (NMO), monoperoxyphthalic acid or osmium tetroxide.

30

With respect to the preparation of the epoxides, the preparation conditions which are customary for this purpose are employed.

With respect to more detailed process conditions for the optional oxidation to give the sulphone, sulphoxide or N-oxide, reference is made to the following literature:

35

M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 and WO-A-97/10223.

Furthermore, reference is made to Examples 14 to 16 given in the experimental part.

The optional amidation is carried out under customary conditions. For more details, reference is made to Examples 31 to 35 and 140 to 147.

5

The compounds of the general formulae (II), (III), (IV) and (VI) are known per se to the person skilled in the art or can be prepared by customary methods. For oxazolidinones, in particular the 5-(aminomethyl)-2-oxooxazolidines required, cf. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; 10 W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

The compounds of the general formula (I) according to the invention have an unforeseeable useful pharmacological activity spectrum and are therefore particularly 15 suitable for the prophylaxis and/or treatment of disorders.

The compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - act in particular as anticoagulants and can therefore preferably be 20 employed in medicaments for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic disorders. For the purpose of the present invention, "thromboembolic disorders" include, in particular, serious disorders such as myocardial infarct, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial 25 occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep venous thromboses.

Furthermore, the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - are also suitable for treating disseminated intravascular 30 coagulation (DIC).

Finally, the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - are also suitable for the prophylaxis and/or treatment of 35 atherosclerosis and arthritis, and additionally also for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's disease and cancer.

5 The compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection - act in particular as selective inhibitors of the blood coagulation factor Xa and do not inhibit, or only inhibit at considerably higher concentrations, other serine proteases as well, such as thrombin, plasmin or trypsin.

10 In the context of the present invention, inhibitors of the blood coagulation factor Xa in which the  $IC_{50}$  values for the factor Xa inhibition are lower by a factor of 100, preferably by a factor of 500, in particular by a factor of 1000, than the  $IC_{50}$  values for the inhibition of other serine proteases, in particular thrombin, plasmin and trypsin, are referred to as being „selective”, where with a view to the test methods for selectivity, reference is made to the test methods of Examples A-1) a.1) and a.2) described below.

15 The compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds which are excluded by disclaimer from the chemical product protection - can furthermore be used for preventing coagulation *ex vivo*, for example for banked blood or biological samples which contain factor Xa.

20 The present invention thus provides oxazolidinones of the formula (I) effecting in particular an unexpected, strong and selective inhibition of factor Xa, and this also applies to the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection.

25 The present invention further provides medicaments and pharmaceutical compositions comprising at least one compound of the general formula (I) according to the invention together with one or more pharmacologically acceptable auxiliaries or excipients, which medicaments and pharmaceutical compositions can be used for the indications mentioned above.

30 Furthermore, the present invention relates to a method for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the human or animal body, in particular of the abovementioned disorders, using the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection.

Furthermore, the present invention also includes a method for preventing blood coagulation in vitro, in particular in banked blood or biological samples which contain factor Xa, which method is characterized in that compounds of the general formula (I) - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection - are added.

All customary administration forms are suitable for administration of the compounds according to the invention. Administration is preferably carried out orally, lingually, sublingually, buccally, rectally or parenterally (i.e. bypassing the intestinal tract, that is intravenously, intraarterially, intracardially, intracutaneously, subcutaneously, transdermally, intraperitoneally or intramuscularly). Particularly suitable are oral and intravenous administration. Very particular preference is given to oral administration, this being a further advantage with respect to the prior-art therapy of thromboembolic disorders.

The novel active compounds of the general formula (I) can be converted in a known manner into the customary formulations, such as tablets, sugar-coated tablets, pills, granules, aerosols, syrups, emulsions, suspensions and solutions, using inert non-toxic pharmaceutically suitable excipients or solvents. Here, the therapeutically active compound should in each case be present in a concentration of from about 0.1 to 95% by weight, preferably from 0.5 to 90% by weight, in particular from 1 to 85% by weight, of the total mixture, i.e. in amounts which are sufficient in order to achieve the dosage range indicated.

In spite of this, if appropriate, it may be necessary to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or on the type of administration route, on the individual response to the medicament, on the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amount, while in other cases the upper limit mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these into several individual administrations over the course of the day.

The formulations are prepared, for example, by extending the active compounds with solvents and/or excipients, if appropriate using emulsifiers and/or dispersants, it

- 41 -

being possible, for example if the diluent used is water, optionally to use organic solvents as auxiliary solvents.

5 In general it has proved advantageous in the case of intravenous administration to administer amounts from approximately 0.001 to 10 mg/kg, preferably approximately 0.01 to 10 mg/kg, in particular approximately 0.1 to 8 mg/kg, of body weight to achieve effective results.

10 In general, it has proved advantageous in the case of oral administration to administer amounts from approximately 0.01 to 50 mg/kg, preferably approximately 0.1 to 10 mg/kg, in particular approximately 0.5 to 8 mg/kg, of body weight to achieve effective results.

15 In spite of this, if appropriate, it may be necessary in the case of intravenous or oral administration to depart from the amounts mentioned, namely depending on the body weight or on the type of administration route, on the individual response to the medicament, on the manner of its formulation and the time or interval at which administration takes place. Thus, in some cases it may be adequate to manage with less than the abovementioned minimum amount, while in other cases the upper limit  
20 mentioned must be exceeded. In the case of the administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these over the course of the day, namely into several individual doses or as a continuous infusion.

25 Compared to the conventional preparations for treating thromboembolic disorders, the compounds of the general formula (I) according to the invention - including the compounds excluded by disclaimer from the chemical product protection - are distinguished in particular by the fact that a greater therapeutic range is achieved by the selective inhibition of factor Xa. For the patient, this means a lower risk of bleeding, and for the treating physician, this means that the patient is easier to adjust.  
30 Moreover - owing to the mechanism - the onset of action is more rapid. Above all, however, the compounds according to the invention permit an oral administration form, which is a further advantage of the therapy with the compounds according to the invention.

35 The present invention is illustrated by the examples below; however, these examples are not meant to restrict the invention in any way.

## Examples

### A Evaluation of the physiological activity

#### 5 1. General test methods

The particularly advantageous biological properties of the compounds according to the invention can be determined by the following methods.

#### 10 a) Test description (in vitro)

##### a.1) **Determination of the factor Xa inhibition**

15 The enzymatic activity of human factor Xa (FXa) was measured using the conversion of a chromogenic substrate specific for FXa. Factor Xa cleaves p-nitroaniline from the chromogenic substrate. The determinations were carried out in microtitre plates as follows.

20 The test substances, in various concentrations, were dissolved in DMSO and incubated at 25°C with human FXa (0.5 nmol/l dissolved in 50 mmol/l of tris buffer [C,C,C-tris(hydroxymethyl)-aminomethane], 150 mmol/l of NaCl, 0.1% BSA (bovine serum albumin), pH = 8.3) for 10 minutes. Pure DMSO was used as control. The chromogenic substrate (150 µmol/l of Pefachrome® FXa from Pentapharm) was then added. After an incubation time of 20 minutes at 25°C, the extinction at 405 nm  
25 was determined. The extinctions of the test mixtures containing test substance were compared with the control mixtures without test substance, and the IC<sub>50</sub> values were calculated from these data.

##### a.2) **Determination of the selectivity**

30

To assess selective FXa inhibition, the test substances were examined for their inhibition of other human serine proteases such as thrombin, trypsin and plasmin. To determine the enzymatic activity of thrombin (75 mU/ml), trypsin (500 mU/ml) and plasmin (3.2 nmol/l), these enzymes were dissolved in tris buffer (100 mmol/l,  
35 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8.0) and incubated with test substance or solvent for 10 minutes. The enzymatic reaction was then started by adding the corresponding

specific chromogenic substrates (Chromozym Thrombin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim) and the extinction at 405 nm was determined after 20 minutes. All determinations were carried out at 37°C. The extinctions of the test mixtures containing test substance were compared with the control samples without test substance, and the IC<sub>50</sub> values were calculated from these data.

### **a.3) Determination of the anticoagulant action**

The anticoagulant action of the test substances was determined in vitro in human plasma. To this end, human blood was drawn off in a mixing ratio of sodium citrate/blood of 1/9 using a 0.11 molar sodium citrate solution as receiver. Immediately after the blood had been drawn off, it was mixed thoroughly and centrifuged at about 2000 g for 10 minutes. The supernatant was pipetted off. The prothrombin time (PT, synonyms: thromboplastin time, quick test) was determined in the presence of varying concentrations of test substance or the corresponding solvent using a commercial test kit (Neoplastin<sup>®</sup> from Boehringer Mannheim). The test compounds were incubated with the plasma at 37°C for 10 minutes. Coagulation was then started by addition of thromboplastin, and the time when coagulation occurred was determined. The concentration of test substance which effected a doubling of the prothrombin time was determined.

### **b) Determination of the antithrombotic activity (in vivo)**

#### **b.1) Arteriovenous shunt model (rat)**

Fasting male rats (strain: HSD CPB:WU) having a weight of 200-250 g were anaesthetized using a Rompun/Ketavet solution (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Thrombus formation was initiated in an arteriovenous shunt in accordance with the method described by Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. To this end, the left jugular vein and the right carotid artery were exposed. The two vessels were connected by an extracorporeal shunt using a polyethylene tube (PE 60) of a length of 10 cm. In the middle, this polyethylene tube was attached to a further polyethylene tube (PE 160) of a length of 3 cm which contained a roughened nylon thread which had been arranged to form a loop, to form a thrombogenic surface. The extracorporeal circulation was maintained for 15 minutes. The shunt was then



- 44 -

removed and the nylon thread with the thrombus was weighed immediately. The weight of the nylon thread on its own had been determined before the experiment was started. Before the extracorporeal circulation was set up, the test substances were administered to the animals while awake either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

5

The results are shown in Table 1:

Table 1: Antithrombotic activity in the arteriovenous shunt model (rat) after oral or intravenous administration

5

| Example | ED <sub>50</sub> [mg/kg] p.o. | ED <sub>50</sub> [mg/kg] i.v. |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1       |                               | 10                            |
| 17      |                               | 6                             |
| 44      | 3                             |                               |
| 95      |                               | 3                             |
| 114     |                               | 3                             |
| 115     |                               | 3                             |
| 123     | 3                             |                               |
| 162     |                               | 3                             |

#### **b.2) Arterial thrombosis model (rat)**

10 Male fasting rats (strain: HSD CPB: WU) were anaesthetized as described above. On average, the rats had a weight of about 200 g. The left carotid artery was exposed (about 2 cm). The formation of an arterial thrombus was induced by mechanical injury to the blood vessel in accordance with the method described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. To this end, the exposed carotid artery was clamped from the blood flow, cooled to -12°C in a metal trough for 2 minutes and, to standardize the size of the thrombi, simultaneously compressed using a weight of 200 g. The blood flow was then additionally reduced by a clip which was placed around the carotid artery distally from the injured section of the vessel. The proximal clamp was removed, and the wound was closed and re-opened after 4 hours to remove the injured section of the vessel. The section of the vessel was opened longitudinally and the thrombus was removed from the injured section of the vessel. The moist weight of the thrombi was determined immediately. The test substances were administered to the animals while awake at the beginning of the experiment, either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal tube.

25

**b.3) Venous thrombosis model (rat)**

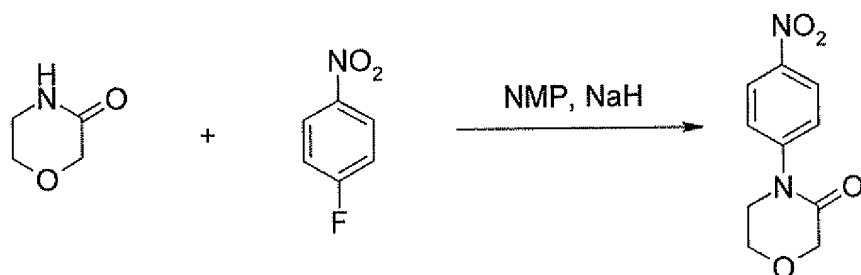
Male fasting rats (strain: HSD CPB: WU) were anaesthetized as described above. On average, the rats had a weight of about 200 g. The left jugular vein was exposed  
5 (about 2 cm). The formation of a venous thrombus was induced by mechanical injury to the blood vessel in accordance with the method described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. To this end, the jugular vein was clamped from the blood flow, cooled to -12°C in a metal trough for 2 minutes and, to standardize the size of the thrombi, simultaneously compressed  
10 using a weight of 200 g. The blood flow was re-opened and the wound was closed. After 4 hours, the wound was re-opened to remove the thrombi from the injured sections of the vessel. The moist weight of the thrombi was determined immediately. The test substances were administered to the animals while awake at the beginning of the experiment, either intravenously via the tail vein or orally using a pharyngeal  
15 tube.

**B Preparation Examples****Starting materials**

5 The preparation of 3-morpholinone is described in US 5 349 045.

The preparation of N-(2,3-epoxypropyl)phthalimide is described in J.-W. Chern et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**,39,8483.

10 The substituted anilines can be obtained by reacting, for example, 4-fluoronitrobenzene, 2,4-difluoronitrobenzene or 4-chloronitrobenzene with the appropriate amines or amides in the presence of a base. This can also be carried out using Pd catalysts, such as Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPF/NaOt-Bu (*Tetrahedron Lett.* **1999**,40,2035) or copper (Renger, *Synthesis* **1985**,856; Aebischer et al., *Heterocycles* **1998**,48,2225).  
 15 Likewise, it is possible to initially convert halogenated aromatics without nitro group into the corresponding amides, followed by nitration in the 4-position (US3279880).

**I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzene**

20 2 mol (202 g) of morpholin-3-one (E. Pfeil, U. Harder, *Angew. Chem.* 79, 1967, 188) are dissolved in 2 l of N-methylpyrrolidone (NMP). Over a period of 2 h, 88 g (2.2 mol) of sodium hydride (60% in paraffin) are then added a little at a time. After the evolution of hydrogen has ceased, 282 g (2 mol) of 4-fluoronitrobenzene are  
 25 added dropwise with cooling at room temperature, over a period of 1 h, and the reaction mixture is then stirred overnight. At 12 mbar and 76°C, 1.7 l of the liquid volume are then distilled off, the residue is poured into 2 l of water and this mixture is extracted twice with in each case 1 l of ethyl acetate. After washing of the combined organic phases with water, the mixture is dried over sodium sulphate and  
 30 the solvent is distilled off under reduced pressure. Purification is carried out by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate (1:1) and subsequent crystallization

- 48 -

from ethyl acetate. This gives 78 g of product as a colourless to brownish solid, in a yield of 17.6% of theory.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.08 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.49 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7.61 (d, 2 H,  $^3J=8.95$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 8.28 (d, 2 H,  $^3J=8.95$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

MS (r.l.%) = 222 (74,  $\text{M}^+$ ), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

The following compounds were synthesized analogously:

3-fluoro-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene

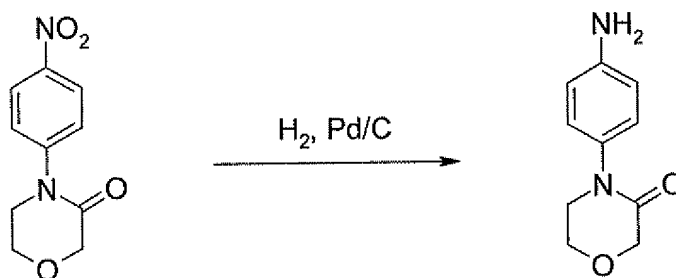
4-(N-piperidonyl)nitrobenzene

3-fluoro-4-(N-piperidonyl)nitrobenzene

4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzene

3-fluoro-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzene

## II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)aniline



In an autoclave, 63 g (0.275 mol) of 4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene are dissolved in 200 ml of tetrahydrofuran, admixed with 3.1 g of Pd/C (5%ig) and hydrogenated at 70°C and a hydrogen pressure of 50 bar for 8 h. The catalyst is filtered off, the solvent is then distilled off under reduced pressure and the product is purified by crystallization from ethyl acetate. 20 g of product are obtained as a colourless to bluish solid, in a yield of 37.6% of theory.

Purification can also be carried out by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.27 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.68 (d, 2 H,  $^3J=8.71$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 7.03 (d, 2 H,  $^3J=8.71$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

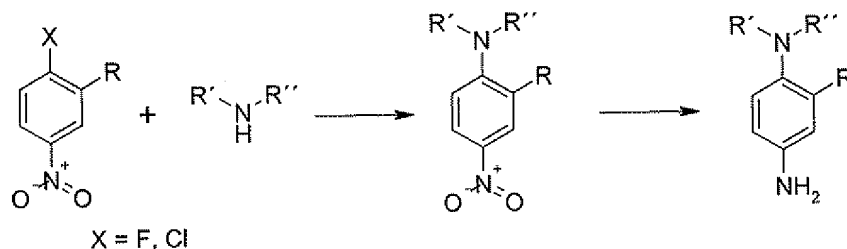
- 49 -

MS (r.l.%) = 192 (100, M<sup>+</sup>), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

The following compounds were synthesized analogously:

- 5        3-fluoro-4-(4-morpholin-3-onyl)aniline  
           4-(N-piperidonyl)aniline  
           3-fluoro-4-(N-piperidonyl)aniline  
           4-(N-pyrrolidonyl)aniline  
 10        3-fluoro-4-(N-pyrrolidonyl)aniline

**General method for preparing 4-substituted anilines by reacting 1-fluoro-4-nitrobenzenes and 1-chloro-4-nitrobenzenes with primary or secondary amines, followed by reduction**



20 Equimolar amounts of the fluoronitrobenzene or chloronitrobenzene and the amine are dissolved in dimethyl sulphoxide or acetonitrile (0.1 M to 1 M solution), and the mixture is stirred at 100°C overnight. After cooling to RT, the reaction mixture is diluted with ether and washed with water. The organic phase is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. If a precipitate forms in the reaction mixture, the precipitate is filtered off and washed with ether or acetonitrile. If the mother liquor also contains product, it is worked up as described using ether and water. The crude products can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/cyclohexane and dichloromethane/ethanol mixtures).

25

30 For the subsequent reduction, the nitro compound is dissolved in methanol, ethanol or ethanol/dichloromethane mixtures (0.01 M to 0.5 M solution) admixed with palladium on carbon (10%) and stirred under an atmospheric hydrogen pressure overnight. The mixture is then filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

Alternatively, the reducing agent used can also be iron powder. To this end, the nitro compound is dissolved in acetic acid (0.1 M to 0.5 M solution) and, at 90°C, six equivalents of iron powder and water (0.3 to 0.5 times the volume of the acetic acid) are added a little at a time over a period of 10-15 min. After a further 30 min at 90°C, the mixture is filtered and the filtrate is concentrated. The residue is worked up by extraction with ethyl acetate and 2N aqueous sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

The following starting materials were prepared in an analogous manner:

**III-1. tert-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinate**

MS (ESI): m/z (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);  
HPLC (method 4): rt = 2.79 min.

**III-2. 1-(4-aminophenyl)-3-piperidinecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.59 min.

**III-3. 1-(4-aminophenyl)-4-piperidinecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.57 min.

**III-4. 1-(4-aminophenyl)-4-piperidinone**

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.64 min.

**III-5. 1-(4-aminophenyl)-L-prolinamide**

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.72 min.

**III-6. [1-(4-aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.60 min.

- 5 **III-7. [1-(4-aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**  
MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.59 min.
- III-8. ethyl 1-(4-aminophenyl)-2-piperidinecarboxylate**  
MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);  
HPLC (method 4): rt = 2.43 min.
- 10 **III-9. [1-(4-aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol**  
MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);  
HPLC (method 4): rt = 0.79 min.
- 15 **III-10. 4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamine**  
starting from 2-methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazole (Ziegler, Carl B., et al.;  
J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)  
MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);  
HPLC (method 4): rt = 0.54 min.
- 20 **III-11. 4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)aniline**  
MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);  
HPLC (method 7): rt = 3.40 min.
- 25 **III-12. 3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)aniline**  
MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.78 min.
- 30 **III-13. 5-amino-2-(4-morpholinyl)benzamide**  
MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.77 min.
- 35 **III-14. 3-methoxy-4-(4-morpholinyl)aniline**  
MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 0.67 min.
- III-15. 1-[5-amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanone**

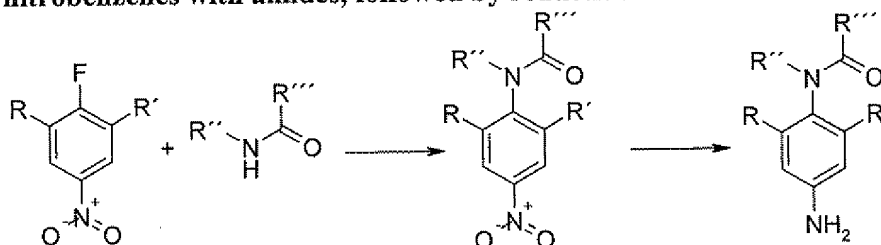


- 52 -

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 221 (M+H, 100);HPLC (method 4):  $rt$  = 0.77 min.

**General method for preparing 4-substituted anilines by reacting 1-fluoro-4-nitrobenzenes with amides, followed by reduction**

5



The amide is dissolved in DMF and admixed with 1.5 equivalents of potassium tert-butoxide. The mixture is stirred at RT for 1 h, and 1.2 equivalents of the 1-fluoro-4-nitrobenzene are then added a little at a time. The reaction mixture is stirred at RT overnight, diluted with ether or ethyl acetate and washed with sat. aqu. sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures).

15

For the subsequent reduction, the nitro compound is dissolved in ethanol (0.01 M to 0.5 M solution), admixed with palladium on carbon (10%) and stirred under atmospheric hydrogen pressure overnight. The mixture is then filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

20

Alternatively, the reducing agent used can also be iron powder. To this end, the nitro compound is dissolved in acetic acid (0.1 M to 0.5 M solution) and, at 90°C, six equivalents of iron powder and water (0.3 to 0.5 times the volume of the acetic acid) are added a little at a time over a period of 10-15 min. After a further 30 min at 90°C, the mixture is filtered and the filtrate is concentrated. The residue is worked up by extraction with ethyl acetate and 2N aqueous sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed-phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

25  
30

The following starting materials were prepared in an analogous manner:

**IV-1. 1-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinone**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 245 (M+H, 100);

5 HPLC (method 4):  $rt$  = 2.98 min

**IV-2. 4-[4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinone**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 261 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 2.54 min.

10

**IV-3. 4-(4-amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinone**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 227 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 1.96 min.

15

**IV-4. 4-(4-amino-2-methylphenyl)-3-morpholinone**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.71 min.

**IV-5. 5-amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzotrile**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 218 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 1.85 min.

**IV-6. 1-(4-amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinone**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 211 (M+H, 100);

25 HPLC (method 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-7. 4-(4-amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinone**

starting from 2-fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzene (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

30 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 221 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.77 min.

**IV-8. 4-(2,4-diaminophenyl)-3-morpholinone**

starting from 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene:

35 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 208 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 0.60 min.

- 54 -

**IV-9. 4-(4-amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinone**

starting from 2-methyl-3-morpholinone (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-10. 4-(4-amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinone**

starting from 6-methyl-3-morpholinone (EP 350 002):

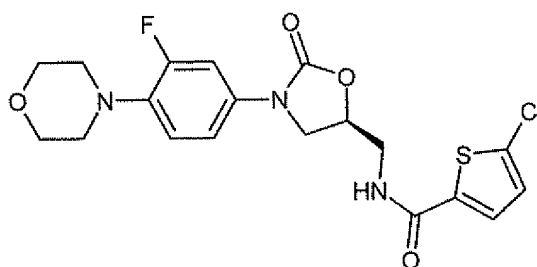
- 10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Synthesis Examples**

The Examples 1 to 13, 17 to 19 and 36 to 57 below refer to process variant [A].

5 **Example 1**

**Preparation of 5-chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophenecarboxamide**



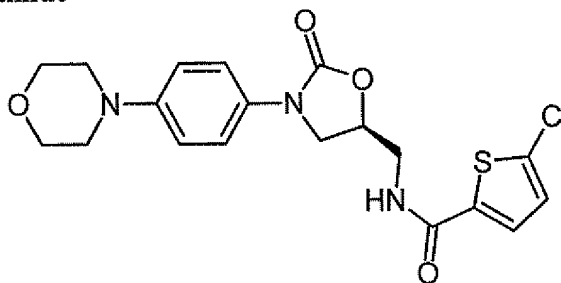
10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (0.25 g, 1.52 mmol) and 15 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate (HOBT) (0.3 g, 1.3 equivalents) are dissolved in 9.9 ml of DMF. 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 equivalents) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDCI) are added, and 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 equivalents) of diisopropylethylamine (DIEA) are added dropwise at room temperature. The mixture is stirred at room temperature overnight. 2 g of silica gel 20 are added, and the mixture is evaporated to dryness under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel using a toluene/ethyl acetate gradient. This gives 0.412 g (61.5% of theory) of the target compound of melting point (m.p.) 197°C.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.29 (starting material = 0.0);

25 MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl pattern;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

**Example 2****5-Chloro-N-[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

5

is obtained analogously from benzyl 4-morpholinophenylcarbamate via the (5S)-5-(aminomethyl)-3-(4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one intermediate (see Example 1).

M.p.: 198°C;

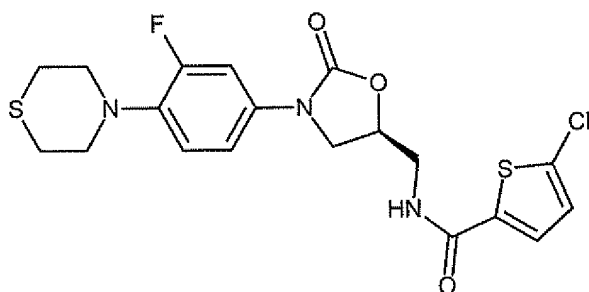
10

IC<sub>50</sub> value = 43 nM;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.24.

**Example 3**

15

**5-Chloro-N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

20

is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680).

M.p.: 193°C;

Yield: 82%;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.47 (starting material = 0.0).

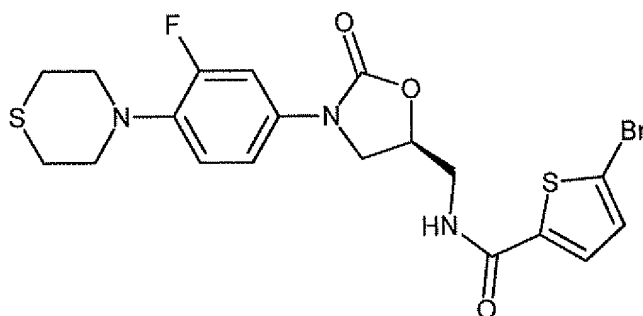
25

- 57 -

**Example 4**

**5-Bromo-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-2-thiophenecarboxamide**

5



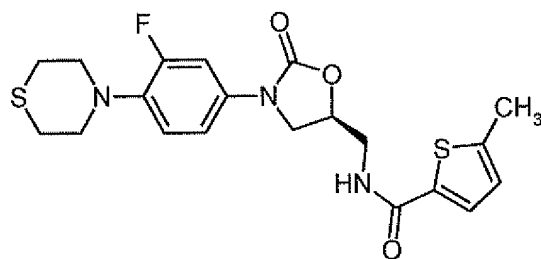
is obtained analogously from 5-bromothiophene-2-carboxylic acid.

M.p.: 200°C.

10

**Example 5**

**N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-5-methyl-2-thiophenecarboxamide**



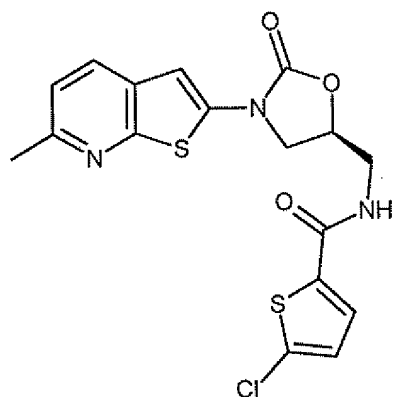
15

is obtained analogously from 5-methylthiophene-2-carboxylic acid.

M.p.: 167°C.

**Example 6****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

5



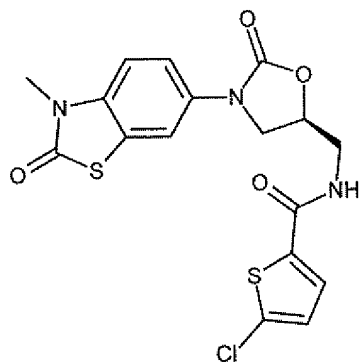
is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see EP-A-785 200).

M.p.: 247°C.

10

**Example 7****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

15



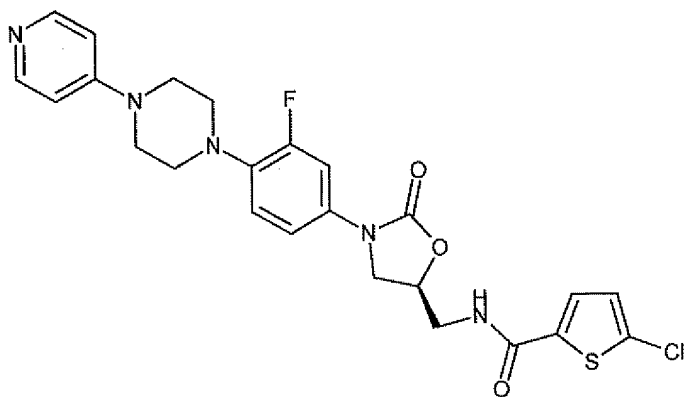
is obtained analogously from 6-[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (preparation see EP-A-738 726).

M.p.: 217°C.

20

**Example 8****5-Chloro-N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5

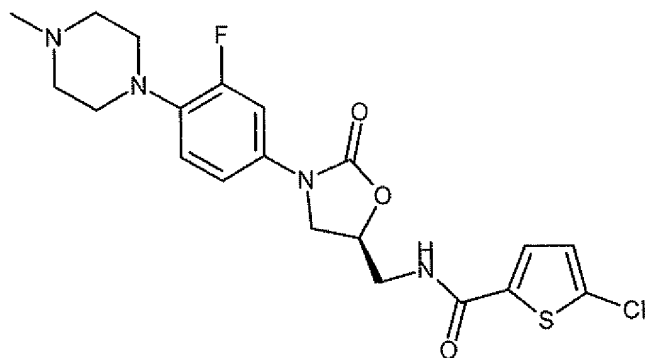


is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-one (preparation analogously to J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

10 MS (ESI) 516 (M+H), Cl pattern.

**Example 9****5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

15



is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one.

20

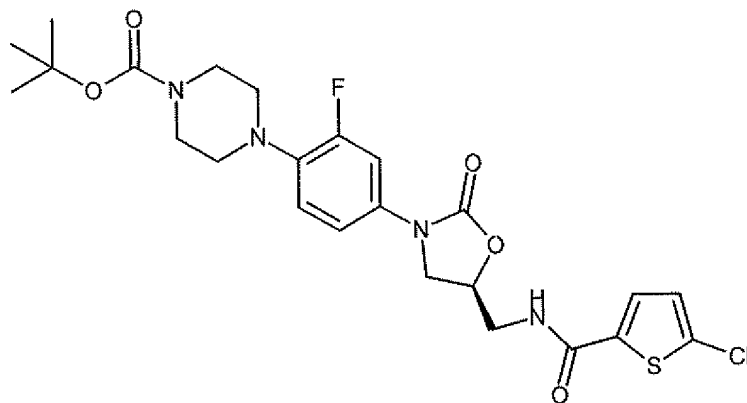


- 60 -

**Example 10**

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5



is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see WO-A-93/23384, which has already been cited).

10

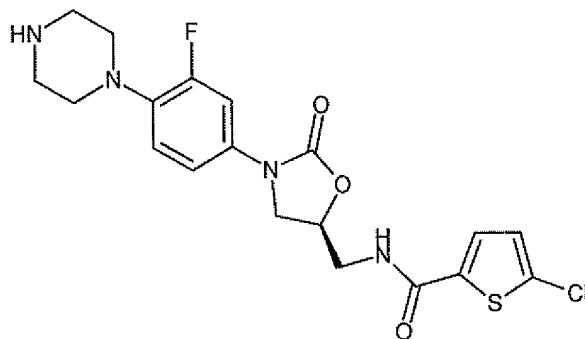
M.p.: 184°C;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.42.

**Example 11**

15

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



is obtained by reacting Example 10 with trifluoroacetic acid in methylene chloride.

20

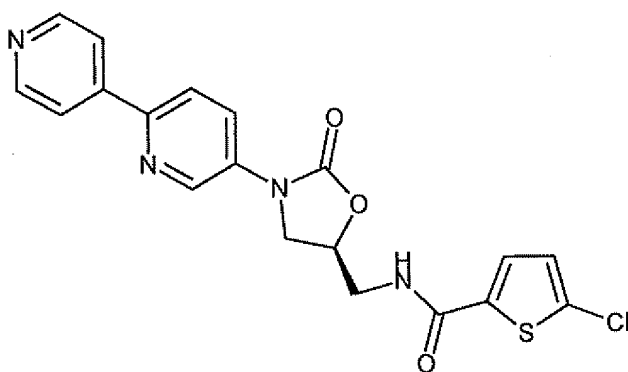
IC<sub>50</sub> value = 140 nM;

- 61 -

$^1\text{H-NMR}$  [ $d_6$ -DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

5 **Example 12**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



10

is obtained analogously from (5S)-5-aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see EP-A-789 026).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , ethyl acetate/ethanol 1:2) = 0.6;

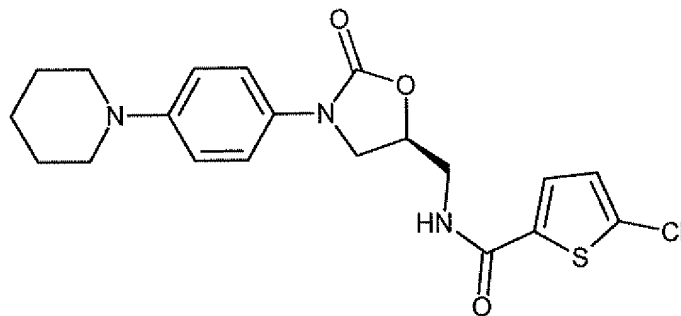
MS (ESI) 515 (M+H), Cl pattern.

15

**Example 13**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20



- 62 -

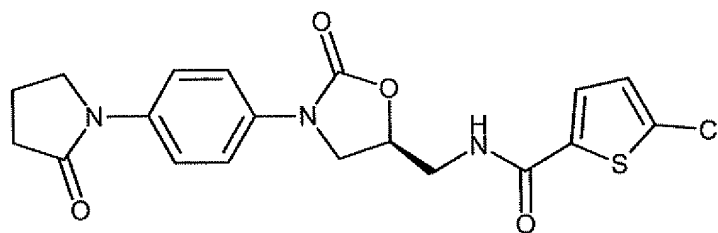
is obtained from 5-(hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation see DE 2708236) after mesylation, reaction with potassium phthalimide, hydrazinolysis and reaction with 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, ethyl acetate/toluene 1:1) = 0.31;

5 m.p. 205°C.

### Example 17

10 **5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



15 Analogously to the known synthesis scheme (see S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673), 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one (preparation see Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) gives, after reaction with benzyloxycarbonyl chloride, followed by reaction with *R*-glycidyl butyrate, mesylation, reaction with potassium phthalimide, hydrazinolysis in methanol and reaction with 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid, finally 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thio-

20 phenecarboxamide. The 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide obtained in this manner has an IC<sub>50</sub> value of 4 nM (test method for the IC<sub>50</sub> value according to Example A-1.a.1 described above) "determination of the inhibition of factor Xa".  
 M.p.: 229°C;  
 25  $R_f$  value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.05 (starting material: = 0.0);  
 MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl pattern), 420.0 (72%, M+H, Cl pattern), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);  
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

30

- 63 -

The individual steps of the synthesis of Example 17 described above with the respective precursors are as follows:

5 At -20°C, 4 g (22.7 mmol) of 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one and 3.6 ml (28.4 mmol) of N,N-dimethylaniline in 107 ml of tetrahydrofuran are admixed slowly with 4.27 g (25.03 mmol) of benzyl chloroformate. The mixture is stirred at -20°C for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature. 0.5 l of ethyl acetate are added, and the organic phase is washed with 0.5 l of saturated NaCl solution. The organic phase is separated off and dried with MgSO<sub>4</sub>, and the solvent is evaporated  
10 under reduced pressure. The residue is triturated with diethyl ether and filtered off with suction. This gives 5.2 g (73.8% of theory) of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate as light-beige crystals of melting point 174°C.

15 At -10°C and under argon, 1.47 g (16.66 mmol) of isoamyl alcohol in 200 ml of tetrahydrofuran are admixed dropwise with 7.27 ml of a 2.5 M solution of n-butyllithium (BuLi) in hexane, a further 8 ml of BuLi solution being required for the added indicator N-benzylidenebenzylamine to change colour. The mixture is stirred at -10°C for 10 minutes and cooled to -78°C, and a solution of 4.7 g (15.14 mmol) of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate is added slowly.  
20 Another 4 ml of n-BuLi solution are then added until the colour of the indicator changes to pink. The mixture is stirred at -78°C for 10 minutes, 2.62 g (18.17 mmol) of *R*-glycidyl butyrate are added and the mixture is stirred at -78°C for another 30 minutes.

25 Overnight, the mixture is allowed to warm to room temperature, 200 ml of water are added and the THF fraction is evaporated under reduced pressure. The aqueous residue is extracted with ethyl acetate and the organic phase is dried with MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue is triturated with 500 ml of diethyl ether and the precipitated crystals are filtered off with suction under reduced  
30 pressure.

This gives 3.76 g (90% of theory) of (5R)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one of melting point 148°C, with an R<sub>f</sub> value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) of 0.04 (starting material = 0.3).

35

- 64 -

At 0°C, 3.6 g (13.03 mmol) of (5R)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and 2.9 g (28.67 mmol) of triethylamine are initially charged with stirring in 160 ml of dichloromethane. 1.79 g (15.64 mmol) of methanesulphonyl chloride are added with stirring, and the mixture is stirred at  
5 0°C for 1.5 hours and then at room temperature for 3 h.

The reaction mixture is washed with water and the aqueous phase is reextracted with methylene chloride. The combined organic extracts are dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue (1.67 g) is then dissolved in 70 ml of acetonitrile, admixed  
10 with 2.62 g (14.16 mmol) of potassium phthalimide and stirred in a closed vessel at 180°C in a microwave oven for 45 minutes.

The mixture is filtered off from insoluble residues, the filtrate is evaporated under reduced pressure and the residue (1.9 g) is dissolved in methanol and admixed with  
15 0.47 g (9.37 mmol) of hydrazine hydrate. The mixture is boiled for 2 hours, cooled, admixed with saturated sodium bicarbonate solution and extracted six times with a total of 2 l of methylene chloride. The combined organic extracts of the crude (5S)-5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one are dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

20 The end product, 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, is prepared by dissolving 0.32 g (1.16 mmol) of the (5S)-5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one prepared above, 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (0.19 g;  
25 1.16 mmol) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml of DMF. 0.29 g (1.51 mmol) of N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDCI) are added, and 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 equivalents) of diisopropylethylamine (DIEA) are added dropwise at room temperature. The mixture is stirred at room temperature overnight.

30 The mixture is evaporated to dryness under reduced pressure and the residue is dissolved in 3 ml of DMSO and chromatographed on an RP-MPLC using an acetonitrile/water/0.5% TFA gradient. From the appropriate fractions, the acetonitrile fraction is evaporated and the precipitated compound is filtered off with suction. This  
35 gives 0.19 g (39% of theory) of the target compound.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 18**

5 **5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

10 Analogously to Example 17, 4-pyrrolidin-1-yl-aniline (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) gives the compound 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.

IC<sub>50</sub>=40 nM;

m.p.: 216°C;

R<sub>f</sub> value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.31 [starting material: = 0.0].

15 **Example 19**

**5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20 Analogously, N,N-diethylphenyl-1,4-diamine (US-A-2 811 555; 1955) gives the compound 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.

IC<sub>50</sub>=270 nM;

m.p.: 181°C;

25 R<sub>f</sub> value (SiO<sub>2</sub>, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.25 [starting material: = 0.0].

**Example 36**

30 **5-Chloro-N-((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

starting from 2-methyl-4-(4-morpholinyl)aniline (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1948, 70, 2223):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

HPLC (method 1): rt (%) = 3.77 (98).

35 IC<sub>50</sub>: 1.26 μM

**Example 37****5-Chloro-*N*-{[(5*S*)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophenecarboxamide**

5 starting from 3-chloro-4-(4-morpholinyl)aniline (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.* 1977, 66, 1204):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl<sub>2</sub> pattern;

HPLC (method 2):  $rt$  (%) = 4.31 (100).

IC<sub>50</sub>: 33 nM

10

**Example 38****5-Chloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulphonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophenecarboxamide**

15 starting from 4-(4-morpholinylsulphonyl)aniline (Adams *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 486 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl pattern;

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.07 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

20

**Example 39****5-Chloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-(1-azetidinyllsulphonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophenecarboxamide**

25 starting from 4-(1-azetidinyllsulphonyl)aniline:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 473 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), Cl pattern;

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.10 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.84 μM

30

**Example 40****5-Chloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulphonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophenecarboxamide**

35 starting from 4-amino-*N,N*-dimethylbenzenesulphonamide (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

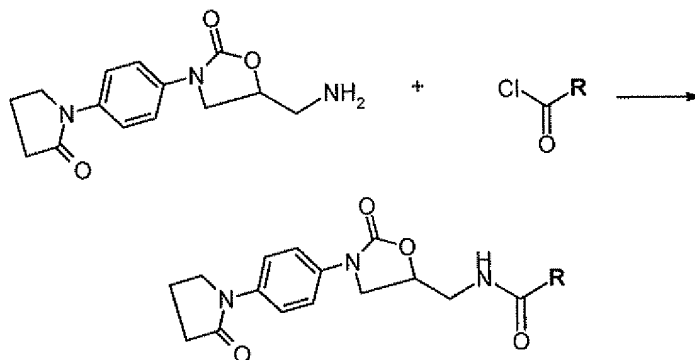
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl pattern;

- 67 -

HPLC (method 3): rt (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

5 **General method for the acylation of 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one with carbonyl chlorides.**



10 Under argon and at room temperature, an about 0.1 molar solution of 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (from Example 45) (1.0 eq.) and absolute pyridine (about 6 eq.) in absolute dichloromethane is added dropwise to the appropriate acid chloride (2.5 eq.). The mixture is stirred at room temperature for about 4 h, and about 5.5 eq of PS-trisamine (Argonaut Technologies) are then added. The suspension is stirred gently  
 15 for 2 h, diluted with dichloromethane/DMF (3:1) and then filtered (the resin is washed with dichloromethane/DMF) and the filtrate is concentrated. If appropriate, the product that is obtained is purified by preparative RP-HPLC.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

20

**Example 41**

***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophene-carboxamide**

25 LC-MS (method 6): *m/z* (%) = 386 (M+H, 100);

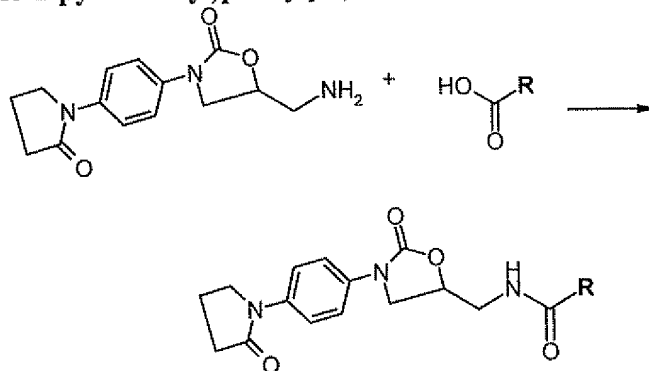
LC-MS: rt (%) = 3.04 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3 μM



- 68 -

**General method for preparing acyl derivatives starting from 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and carboxylic acids**



5 The appropriate carboxylic acid (about 2 eq.) and a mixture of absolute dichloromethane/DMF (about 9:1) are added to 2.9 eq. of resin-bonded carbodiimide (PS-carbodiimide, Argonaut Technologies). The mixture is shaken gently at room temperature for about 15 min, 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-  
 10 1,3-oxazolidin-2-one (from Example 45) (1.0 eq.) is then added and the mixture is shaken overnight, after which the resin is filtered off (and washed with dichloromethane), and the filtrate is concentrated. If appropriate, the resulting product is purified by preparative RP-HPLC.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

15

**Example 42**

**5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20

LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

LC-MS (method 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.16 μM

**Example 43**

25

**5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

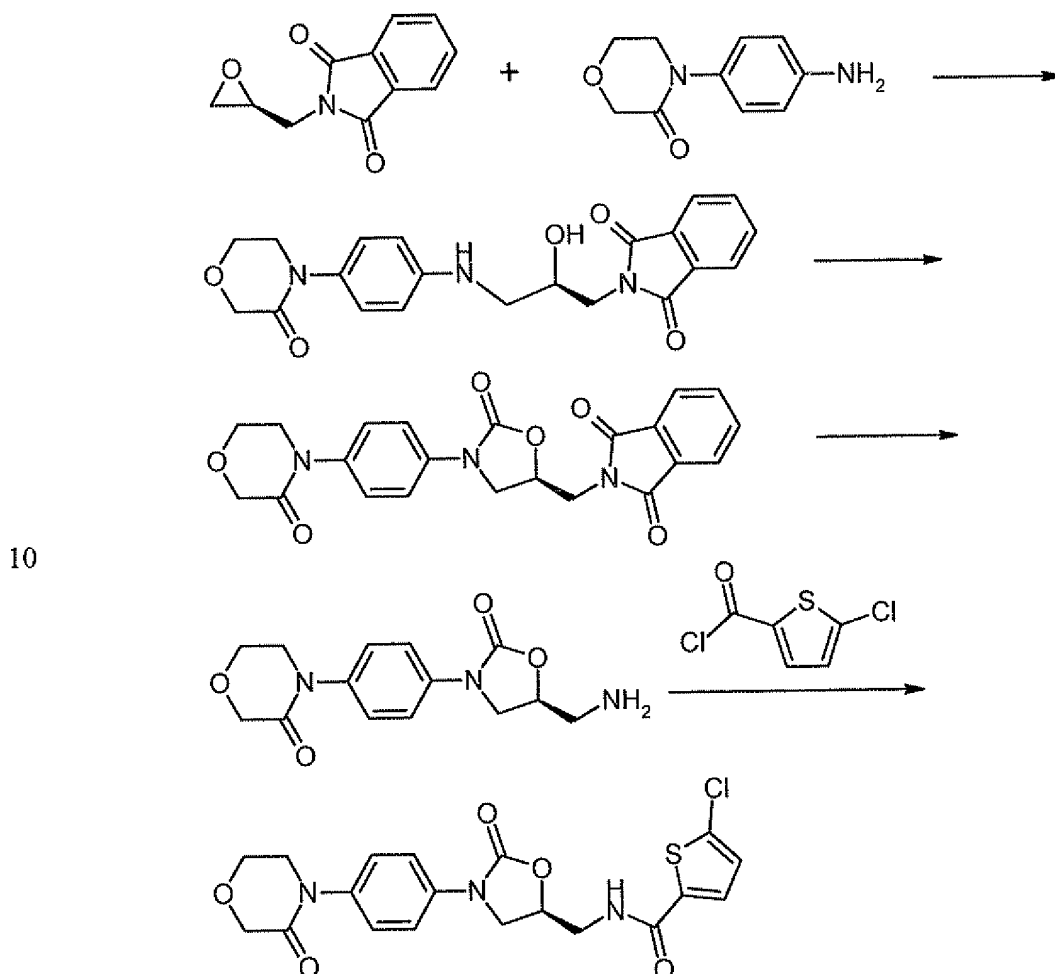
LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);

LC-MS (method 5): rt (%) = 3.48 (78).

IC<sub>50</sub>: 0.014 μM

**Example 44**

- 5 **5-Chloro-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**



- 15 **a) 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione:**

A suspension of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (5.37 g, 27.9 mmol) in ethanol/water (9:1, 140 ml) is refluxed for

- 70 -

14 h (the precipitate dissolves, after some time again formation of a precipitate). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with diethyl ether and dried. The combined mother liquors are concentrated under reduced pressure and, after addition of a second portion of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (2.84 g, 14.0 mmol), suspended in ethanol/water (9:1, 70 ml) and refluxed for 13 h (the precipitate dissolves, after some time again formation of a precipitate). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with diethyl ether and dried. Total yield: 10.14 g, 92% of theory.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 418 ( $[M+Na]^+$ , 84), 396 ( $[M+H]^+$ , 93);

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.34 (100).

**b) 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione:**

Under argon and at room temperature, *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) and dimethylaminopyridine (a catalytic amount) are added to a suspension of the amino alcohol (3.58 g, 9.05 mmol) in tetrahydrofuran (90 ml). The reaction suspension is stirred at 60°C for 12 h (the precipitate dissolves, after some time again formation of a precipitate), admixed with a second portion of *N,N'*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) and stirred at 60°C for another 12 h. The precipitate (desired product) is filtered off, washed with tetrahydrofuran and dried. The filtrate is concentrated under reduced pressure and further product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Total yield: 3.32 g, 87% of theory.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 422 ( $[M+H]^+$ , 100);

HPLC (method 4):  $rt$  (%) = 3.37 (100).

**c) 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide:**

30

At room temperature, methylamine (40% strength in water, 10.2 ml, 0.142 mol) is added dropwise to a suspension of the oxazolidinone (4.45 g, 10.6 mmol) in ethanol (102 ml). The reaction mixture is refluxed for 1 h and concentrated under reduced pressure. The crude product is used without further purification for the next reaction.

35

- 71 -

Under argon and at 0°C, 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (2.29 g, 12.7 mmol) is added dropwise to a solution of the amine in pyridine (90 ml). Ice-cooling is removed and the reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h and admixed with water. Dichloromethane is added and the phases are separated, and the aqueous phase is then extracted with dichloromethane. The combined organic phases are dried (sodium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Total yield: 3.92 g, 86% of theory.

M.p: 232-233°C;  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);  
 MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Cl pattern);  
 HPLC (method 2): *rt* (%) = 3.60 (100);  
 [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99%.  
 IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

The following compounds were prepared in an analogous manner:

20

**Example 45**

**5-Methyl-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2M+H]<sup>+</sup>, 100), 416 ([M+H]<sup>+</sup>, 66);  
 HPLC (method 3): *rt* (%) = 3.65 (100).  
 IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

**Example 46**

30

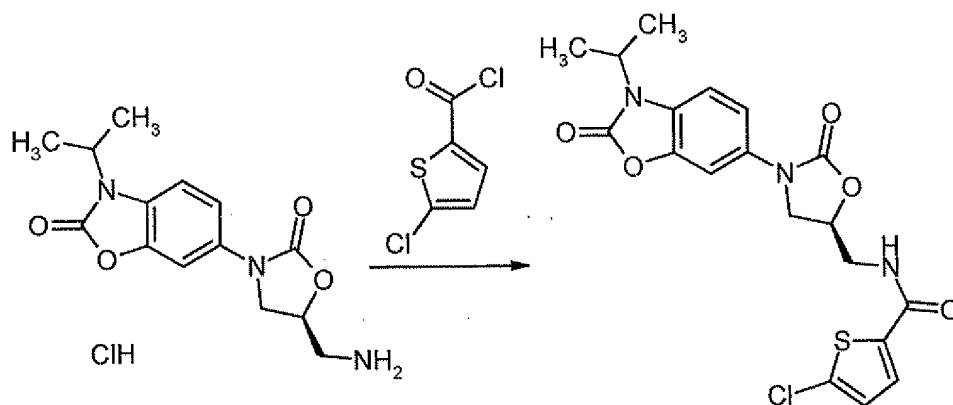
**5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Br pattern);  
 HPLC (method 3): *rt* (%) = 3.87 (100).  
 IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

35

**Example 47****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide**

5



200 mg (0.61 mmol) of 6-[[[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one hydrochloride (EP 738726) are suspended in 5 ml of tetrahydrofuran and admixed with 0.26 ml (1.83 mmol) of triethylamine and  
 10 132 mg (0.73 mmol) of 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight and then concentrated. The product is isolated by column chromatography (silica gel, methylene chloride/ethanol = 50/1 to 20/1). This gives 115 mg (43% of theory) of the desired compound.

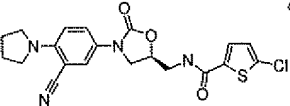
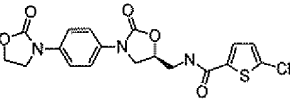
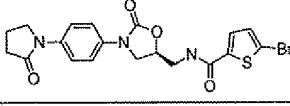
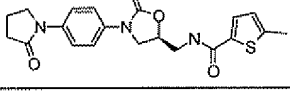
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 (M+H, 100);

15 HPLC (method 4):  $rt$  = 3.78 min.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

- 73 -

| Example No. | Structure | M.p. [°C]   | IC <sub>50</sub> [μM] |
|-------------|-----------|---|-----------------------|
| 48          |           | 210   | 0.12                  |
| 49          |           | 234   | 0.074                 |
| 50          |           | 195   | 1.15                  |
| 51          |           | 212   | 1.19                  |
| 52          |           | 160   | 0.19                  |
| 53          |           | MS (ESI):<br>m/z (%) =<br>431<br>([M+H] <sup>+</sup> ,<br>100), Cl<br>pattern | 0.74                  |

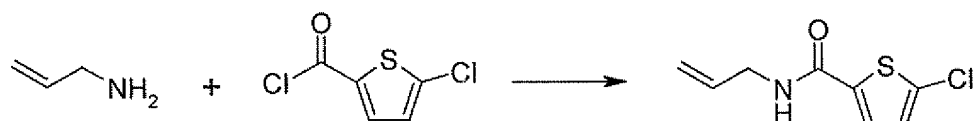
| Example No. | Structure   | M.p. [°C] | IC <sub>50</sub> [μM] |
|-------------|---|-----------|-----------------------|
| 54          |  <p>from 5-amino-2-pyrrolidino-benzonitrile (Grell, W., Hurnaas, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p> | 221       | 0.13                  |
| 55          |  <p>from 3-(4-amino-phenyl)-oxazolidin-2-one (Artico, M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>  | 256       | 0.04                  |
| 56          |    | 218       | 0.004                 |
| 57          |    | 226       | 0.58                  |

Examples 20 to 30 and 58 to 139 below refer to process variant [B], and Examples 20 and 21 describe the preparation of precursors.

**Example 20**

5

**Preparation of *N*-allyl-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**



10 An ice-cooled solution of 2.63 ml (35 mmol) of allylamine in 14.2 ml of absolute pyridine and 14.2 ml of absolute THF is admixed dropwise with 5-chloro-thiophene-2-carbonyl chloride (7.61 g, 42 mmol). Ice-cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature for 3 h and then concentrated under reduced pressure. The residue is admixed with water and the solid is filtered off. The crude product is

15 purified by flash chromatography over silica gel (dichloromethane).

Yield: 7.20 g (99% of theory);

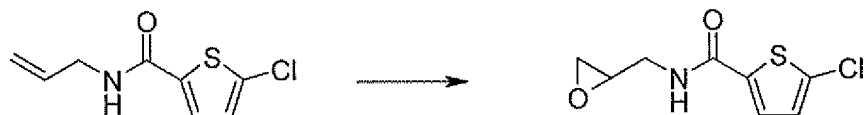
MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC (method 1): rt (%) = 3.96 min (98.9).

20

**Example 21**

**Preparation of 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide**



25

An ice-cooled solution of 2.0 g (9.92 mmol) of *N*-allyl-5-chloro-2-thiophenecarboxamide in 10 ml of dichloromethane is admixed with meta-chloroperbenzoic acid (3.83 g, about 60% strength). The mixture is stirred overnight, during which it is allowed to warm to room temperature, and is then washed with

30 10% sodium hydrogen sulphate solution (three times). The organic phase is washed with saturated sodium bicarbonate solution (twice) and with saturated sodium



- 76 -

chloride solution, dried over magnesium sulphate and concentrated. The product is purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

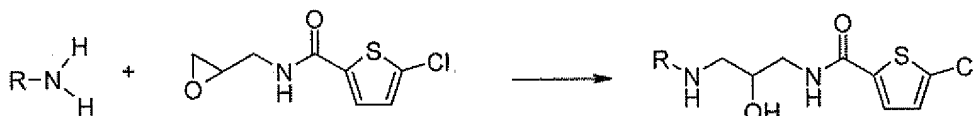
Yield: 837 mg (39% of theory);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 253 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 218 (M+H, 80);

5 HPLC (method 1): rt (%) = 3.69 min (about 80).

**General method for preparing substituted *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivatives starting from 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide**

10



15

At room temperature or at temperatures up to 80°C, 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide (1.0 eq.) is added a little at a time to a solution of the primary amine or aniline derivative (1.5 to 2.5 eq.) in 1,4-dioxane, 1,4-dioxane/water mixtures or ethanol, ethanol/water mixtures (about 0.3 to 1.0 mol/l). The mixture is stirred for 2 to 6 hours and then concentrated. From the reaction mixture, the product can be isolated by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate mixtures, dichloromethane/methanol mixtures or dichloromethane/methanol/triethylamine mixtures).

20

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 22**

25

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC (method 1): rt (%) = 3.87 min (97.9).

30

**Example 23**

**5-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (method 2): rt (%) = 4.04 min (100).

35

**Example 24****5-Chloro-N-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

5 HPLC (method 1): rt (%) = 4.12 min (100).

**Example 25****5-Chloro-N-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophenecarboxamide**

10 MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (method 4): rt (%) = 3.60 min (95.4).

**Example 26**15 **5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (method 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

20 **Example 58*****tert*-Butyl 4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**25 starting from *tert*-butyl 4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):

MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);

HPLC (method 1): rt (%) = 4.08 (100).

30 **Example 59*****tert*-Butyl 4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-phenyl-carbamate**35 starting from *N-tert*-butyloxycarbonyl-1,4-phenylenediamine:

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);

- 78 -

HPLC (method 1): rt (%) = 4.06 (100).

### Example 60

5 ***tert*-Butyl 2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}propyl-carbamate**

starting from 1-(4-aminophenyl)-2-pyrrolidinone (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; **1955**; 596; 204):

10 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (method 1): rt (%) = 3.57 (97).

### Example 61

15 **5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

800 mg (3.8 mmol) of 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinone and 700 mg (3.22 mmol) of 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide in 15 ml of ethanol and 1 ml of water are heated under reflux for 6 hours. The mixture is concentrated under reduced pressure and treated with ethyl acetate, precipitated crystals are filtered off with suction and the mother liquor is chromatographed giving 276 mg (17% of theory) of the target compound.

R<sub>f</sub> (ethyl acetate): 0.25.

25

### Example 62

**(*N*-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

starting from aniline:

30 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 311 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 3.79 (100).

### Example 63

35 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

- 79 -

starting from 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 ( $[M+H]^+$ , 50), Cl pattern;

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.58 (100).

5 **Example 64**

***N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

starting from *N*-(4-aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamide:

10 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl pattern;

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.77 (100).

**Example 65**

15 ***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

starting from *N*-(4-aminophenyl)-*N*-methylacetamide:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 382 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 3.31 min.

20.

**Example 66**

**5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

25 starting from 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)aniline (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 378 (M+H, 100);

HPLC (method 4):  $rt$  = 3.55 min.

30 **Example 67**

**tert-butyl 1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-L-prolinate**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 (M+H, 100);

35 HPLC (method 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Example 68**

**1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-4-piperidinecarboxamide**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.39 min.

**Example 69**

10 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-3-piperidinecarboxamide**

- MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

15 **Example 70**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

**Example 71**

25 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-L-prolinamide**

- MS (ESI): m/z (%) = 423 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.51 min.

**Example 72**

30

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophenecarboxamide**

- MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

35

**Example 73**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.49 min.

**Example 74**

10 **Ethyl 1-{4-[3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino}-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-2-piperidinecarboxylate**

MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.02 min.

**Example 75**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.48 min.

**Example 76**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

25 MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).  
HPLC (method 5): rt = 1.74 min.

**Example 77**

30 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.30 min.

35

**Example 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.50 min.

**Example 79**

10 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxy-propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 444 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.26 min.

15 **Example 80**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.37 min.

**Example 81**

25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.86 min.

**Example 82**

30

**5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.10 min.

35

**Example 83****5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.49 min.

**Example 84**

10 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.39 min.

15 **Example 85**

**5-Chloro-N-(3-{{3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.84 min.

**Example 86**

25 **N-(3-{{3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.32 min.

**Example 87**

30

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.32 min.

35



**Example 88****N-(3-{[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.46 min.

**Example 89**

- 10 **N-(3-{[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.45 min.

- 15 **Example 90**

**5-Chloro-N-(3-{[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.44 min.

**Example 91**

- 25 **5-Chloro-N-(3-{[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.48 min.

**Example 91a**

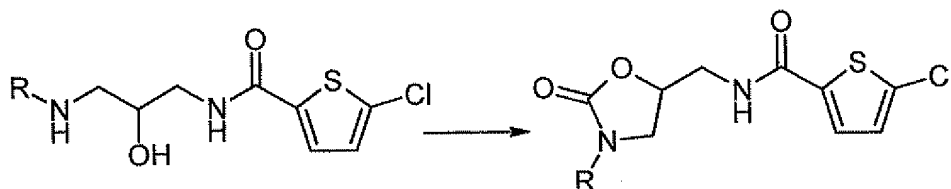
- 30 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophenecarboxamide**

- 35 starting from 4-(4-amino-benzyl)-3-morpholinone (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):  
MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

- 85 -

HPLC (method 4):  $rt = 2.66$  min.

General method for preparing 3-substituted 5-chloro-*N*-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivatives starting from substituted  
 5 *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivatives



At room temperature, carbodiimidazole (1.2 to 1.8 eq.) or a similar phosgene  
 10 equivalent are added to a solution of the substituted *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivative (1.0 eq.) in absolute THF (about 0.1 mol/l). At room temperature or, if appropriate, at elevated temperature (up to 70°C), the mixture is stirred for 2 to 18 h and then concentrated under reduced  
 15 pressure. The product can be purified by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol mixtures or cyclohexane/ethyl acetate mixtures).

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 27**

20

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.33 min (100).

25

**Example 28**

**5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophenecarboxamide**

30

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (method 2):  $rt$  (%) = 4.13 min (100).

**Example 29**

**5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 4.12 min

**Example 30**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 4.17 min

15 **Example 92**

***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbamate**

starting from Example 58:

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);  
HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.51 (98.5).

**Example 93**

- 25 ***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbamate**

starting from Example 59:

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);  
HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 4.41 (100).

30

**Example 94**

***tert*-Butyl 2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbamate**

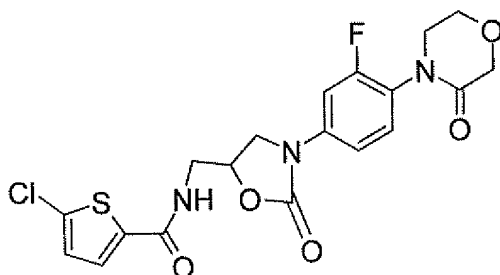
- 35 starting from Example 60:  
MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

- 87 -

HPLC (method 3): rt (%) = 3.97 (100).

### Example 95

5 **5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**



10 260 mg (0.608 mmol) of 5-chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide (from Example 61), 197 mg (1.22 mmol) of carbonylimidazole and 7 mg of dimethylaminopyridine in 20 ml of dioxane are boiled under reflux for 5 hours. 20 ml of acetonitrile are then added, and the mixture is stirred in a closed vessel in a microwave oven at 180°C for 30 minutes.

15 The solution is concentrated using a rotary evaporator and chromatographed on an RP-HPLC column. This gives 53 mg (19% of theory) of the target compound.

20 *NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19 (d,1H,thiophene), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophene), 8.95 (t,1H,CONH).

### Example 96

25 **5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

starting from Example 62:

MS (ESI): *m/z* (%) = 359 ([M+Na]<sup>+</sup>, 71), 337 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 4.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

30

**Example 97****5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 starting from Example 63:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 458 ( $[M+Na]^+$ , 66), 436 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl pattern;HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.89 (100).IC<sub>50</sub>: 1.4 nM10 **Example 98****N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

starting from Example 64:

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 ( $[M+Na]^+$ , 55), 434 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl pattern;HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.05 (100).IC<sub>50</sub>: 50 nM20 **Example 99****N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);HPLC (method 4):  $rt$  = 3.66 min.

25

**Example 100****5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide**30 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);HPLC (method 4):  $rt$  = 3.77 min.**Example 101**35 **Tert-butyl 1-{4-[5-({(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-L-prolinate**

- 89 -

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 5.13 min.

**Example 102**

5

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-4-piperidinecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.51 min.

10

**Example 103**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-piperidinecarboxamide**

15 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.67 min.

**Example 104**

20

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);  
HPLC (method 4): rt = 3.44 min.

25

**Example 105**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamide**

30 MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.54 min.

**Example 106**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (method 5): rt = 2.53 min.

**Example 107**

10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

- MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (method 5): rt = 2.32 min.

15 **Example 108**

**Ethyl 1-{4-[5-({(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidinecarboxylate**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);  
HPLC (method 5): rt = 4.35 min.

**Example 109**

25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

- MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.98 min.

**Example 110**

30 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

- 35 MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 4.63 min.

**Example 111**

**5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.56 min.

**Example 112**

10 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.64 min.

15 **Example 113**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.41 min.

**Example 114**

25 **5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.55 min.

**Example 115**

30

**5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.23 min.

35



**Example 116**

**5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.27 min.

**Example 117**

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.72 min.

15 **Example 118**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.49 min.

**Example 119**

25 **5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.39 min.

**Example 120**

30 **N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 465 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.07 min.

35

**Example 121**

**5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 452 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.86 min.

**Example 122**

10 **N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.52 min.

15 **Example 123**

**N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 451 (M+H, 100);  
HPLC (method 6):  $rt$  = 3.16 min.

**Example 124**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.59 min.

**Example 125**

30 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 3.63 min.

35

**Example 125a****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 450 (M+H, 100);HPLC (method 4):  $rt$  = 3.25 min.

Via epoxide opening with an amine and subsequent cyclization to give the corresponding oxazolidinone, it was also possible to prepare the following compounds:

10

| Example No. | Structure | M.p. [°C] | IC <sub>50</sub> [μM] |
|-------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 126         |           | 229Z      | 0.013                 |
| 127         |           | 159       | 0.0007                |
| 128         |           | 198       | 0.002                 |
| 129         |           | 196       | 0.001                 |
| 130         |           | 206       | 0.0033                |
| 130a        |           | 194       |                       |
| 131         |           | 195       | 0.85                  |
| 132         |           | 206       | 0.12                  |

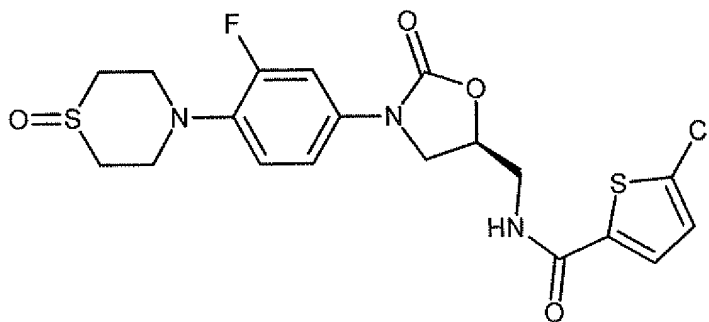
- 95 -

| Example No. | Structure   | M.p. [°C] | IC <sub>50</sub> [μM] |
|-------------|---|-----------|-----------------------|
| 133         |   | 217       | 0.062                 |
| 134         | <br>from 1-(4-amino-phenyl)-piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82, 1988). | 207       | 0.48                  |
| 135         |   | 202       | 1.1                   |
| 136         | <br>  | 239       | 1.2                   |
| 137         | <br>  | 219       | 0.044                 |
| 138         |   | 95        | 0.42                  |
| 139         | <br>  | 217       | 1.7                   |

Examples 14 to 16 below are working examples for the optional oxidation step.

**Example 14**

- 5 **5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



- 10 At 0°C, 5-chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (0.1 g, 0.22 mmol) from Example 3 in methanol (0.77 ml) is added to a solution of sodium periodate (0.05 g, 0.23 mmol) in water (0.54 ml), and the mixture is stirred at 0°C for 3 h. 1 ml of DMF is then added, and the mixture is stirred at RT for 8 h. After addition of a further
- 15 50 mg of sodium periodate, the mixture is once more stirred at RT overnight. The mixture is then admixed with 50 ml of water, and the insoluble product is filtered off with suction. Washing with water and drying gives 60 mg (58% of theory) of crystals.

M.p.: 257°C;

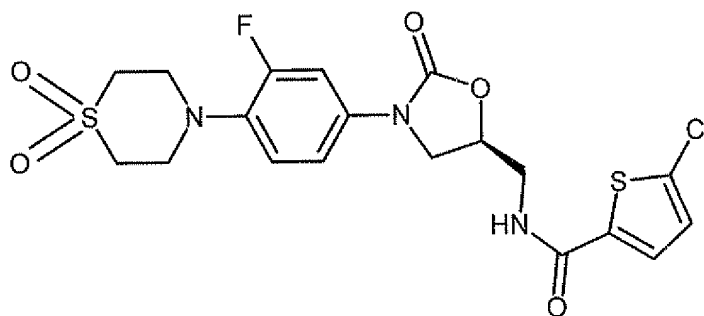
- 20 R<sub>f</sub> (silica gel, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.54 (starting material = 0.46);

IC<sub>50</sub> value = 1.1 μM;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl pattern.

**Example 15****Preparation of 5-chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5



5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide from Example 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml of a mixture of 1 part of water and 3 parts of acetone is admixed with 80 mg (0.66 mmol) of N-methylmorpholine N-oxide (NMO) and 0.1 ml of a 2.5% strength solution of osmium tetroxide in 2-methyl-2-propanol. The mixture is stirred at room temperature overnight, and another 40 mg of NMO are added. The mixture is stirred for a further night and then poured into 50 ml of water and extracted three times with ethyl acetate. The organic phase gives, after drying and concentrating, 23 mg and the aqueous phase, after removal of the insoluble solid by filtration with suction, 19 mg (in total 39% of theory) of the target compound.

M.p.: 238°C;

R<sub>f</sub> (toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.14 (starting material = 0.46);

IC<sub>50</sub> value = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl pattern.

**Example 16****5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide N-oxide**

is obtained by treating 5-chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide from Example 1 with the magnesium salt of monoperoxyphthalic acid.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl pattern), 439 (100%).

The Examples 31 to 35 and 140 to 147 below refer to the optional amidination step.

5 **General method for preparing amidines and amidine derivatives starting from cyanomethylphenyl-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivatives**

10 The cyanomethylphenyl-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivative in question (1.0 eq.) is, together with triethylamine (8.0 eq.), stirred at RT in a saturated solution of hydrogen sulphide in pyridine (about 0.05 – 0.1 mol/l) for one to two days. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (EtOAc) and washed with 2 N hydrochloric acid. The organic phase is dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

15 The crude product is dissolved in acetone (0.01-0.1 mol/l) and admixed with methyl iodide (40 eq.). The reaction mixture is stirred at room temperature (RT) for 2 to 5 h and then concentrated under reduced pressure.

20 The residue is dissolved in methanol (0.01-0.1 mol/l) and, to prepare the unsubstituted amidines, admixed with ammonium acetate (3 eq.) and ammonium chloride (2 eq.). To prepare the substituted amidine derivatives, primary or secondary amines (1.5 eq.) and acetic acid (2 eq.) are added to the methanolic solution. After 5-30 h, the solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by chromatography over an RP8 silica gel column (water/acetonitrile 9/1-1/1 + 0.1% trifluoroacetic acid).  
25

The following compounds were prepared in an analogous manner:

30 **Example 31:**

**N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (method 4): rt = 2.63 min

35

**Example 32:**

**5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.61 min

**Example 33:**

10 **5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.70 min

15

**Example 34:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.82 min

**Example 35:**

25 **N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.60 min

30 **Example 140**

**5-Chloro-N-({3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

35 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 2.65 min



**Example 141**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.65 min

**Example 142**

10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.83 min

15 **Example 143**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.76 min

**Example 144**

25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.89 min

**Example 145**

30

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 475 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.79 min

35

**Example 146**

**N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 469 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.83 min

**Example 147**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (method 4):  $rt$  = 2.84 min

- 15 Examples 148 to 151 below refer to the removal of Boc amino protective groups:

**General method for removing Boc protective groups (*tert*-butyloxycarbonyl):**



20

- Aqueous trifluoroacetic acid (TFA, about 90%) is added dropwise to an ice-cooled solution of a *tert*-butyloxycarbonyl-(Boc) protected compound in chloroform or dichloromethane (about 0.1 to 0.3 mol/l). After about 15 min, ice-cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature for approximately 2-3 h, and the solution is then concentrated and dried under high vacuum. The residue is taken up in dichloromethane or dichloromethane/methanol and washed with saturated sodium bicarbonate or 1N sodium hydroxide solution. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over a little magnesium sulphate and concentrated. If appropriate, purification is carried out by crystallization from ether or ether/dichloromethane mixtures.
- 25
- 30

The following compounds were prepared in an analogous manner from the corresponding Boc-protected precursors:

**Example 148*****N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophene-carboxamide**

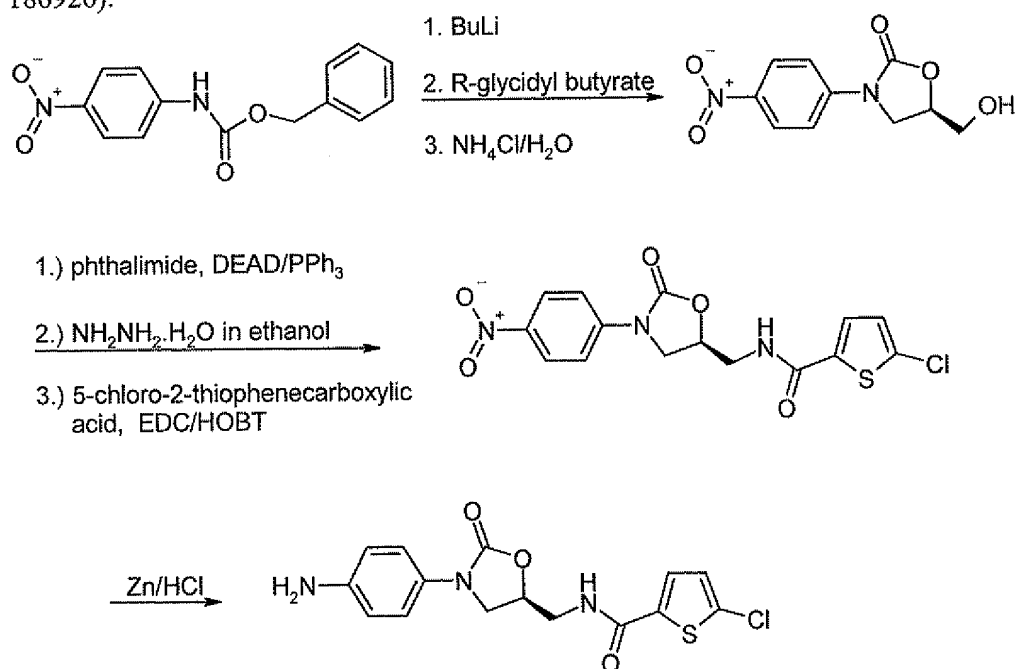
5 starting from Example 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 3.68 (98).IC<sub>50</sub>: 2.2 μM10 **Example 149*****N*-{3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

starting from Example 93:

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 352 (M+H, 25);HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 3.50 (100).IC<sub>50</sub>: 2 μM

20 An alternative enantiomerically pure synthesis of this compound is shown in the scheme below (cf. also Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):



**Example 150****5-Chloro-*N*-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

- 5 starting from Example 152:  
 MS (ES-pos):  $m/z$  (%) = 408 (100);  
 HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 3.56 (97).  
 $IC_{50}$ : 2  $\mu$ M

10 **Example 151****5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one**

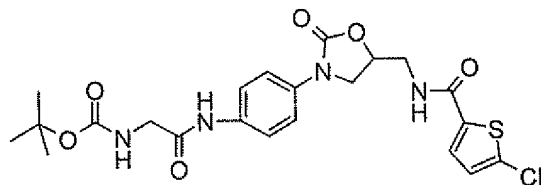
- starting from Example 60:  
 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 276 (M+H, 100);  
 15 HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 2.99 (100).  
 $IC_{50}$ : 2  $\mu$ M

The Examples 152 to 166 below refer to the amino group derivatization of aniline- or benzylamine-substituted oxazolidinones using various reagents:

20

**Example 152****5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

25



- 30 At 0°C, 754 mg (2.1 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) are added to a solution of 751 mg (4.3 mmol) of Boc-glycine, 870 mg (6.4 mmol) of HOBT (1-hydroxy-1H-benzotriazole  $\times$  H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) of HBTU [O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate] and 1.41 ml (12.9 mmol) of *N*-methylmorpholine in 15 ml of DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1). The

- 104 -

mixture is stirred at room temperature overnight and then diluted with water. The precipitated solid is filtered off and dried. Yield: 894 mg (79.7% of theory);

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

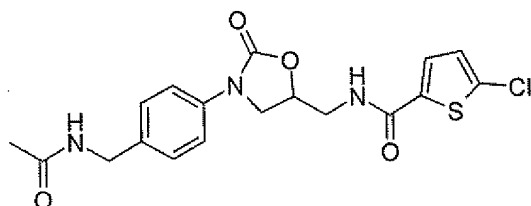
HPLC (method 3): rt (%) = 4.17 (97).

5

### Example 153

*N*-[(3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

10



At 0°C, a mixture of 30 mg (0.082 mmol) of *N*-({3-[4-(aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophene-carboxamide (from Example 148) in 1.5 ml of absolute THF and 1.0 ml of absolute dichloromethane, and 0.02 ml of absolute pyridine is mixed with acetic anhydride (0.015 ml, 0.164 mmol). The mixture is stirred at room temperature overnight. Addition of ether and crystallization affords the product. Yield: 30 mg (87% of theory),

15

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (method 1): rt (%) = 3.78 (97).

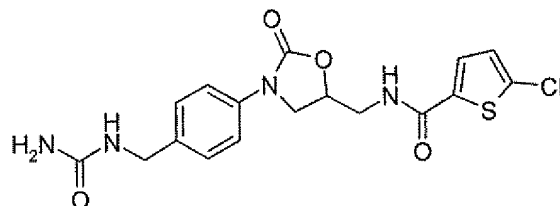
20

IC<sub>50</sub>: 0.6 μM

### Example 154

*N*-{3-(4-[(Aminocarbonyl)amino]methyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

25



- 105 -

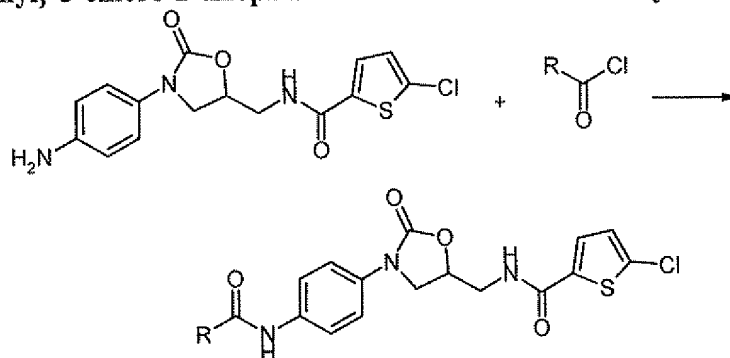
At room temperature, 0.19 ml (0.82 mmol) of trimethylsilylisocyanate are added dropwise to a mixture of 30 mg (0.082 mmol) of *N*-({3-[4-(aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophene-carboxamide (from Example 148) in 1.0 ml of dichloromethane. The mixture is stirred overnight and, after addition of ether, the product is then obtained by filtration. Yield: 21.1 mg (52% of theory),

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (method 1):  $rt$  (%) = 3.67 (83).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**General method for acylating *N*-{{3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide with carbonyl chlorides:**



Under argon, an approximately 0.1 molar solution of *N*-{{3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) (1.0 eq.) in absolute dichloromethane/pyridine (19:1) is added dropwise to the appropriate acid chloride (2.5 eq.). The mixture is stirred overnight and then admixed with about 5 eq. of PS trisamine (Argonaut Technologies) and 2 ml of absolute dichloromethane. The mixture is stirred gently for 1 h and then filtered off, and the filtrate is concentrated. If appropriate, the products are purified by preparative RP-HPLC.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

### 25 Example 155

***N*-({3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophene-carboxamide**

LC-MS:  $m/z$  (%) = 394 (M+H, 100);

- 106 -

LC-MS (method 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.2 μM**Example 156**

5

**5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

LC-MS: m/z (%) = 462 (M+H, 100);

LC-MS (method 6): rt (%) = 3.87 (100).

10 IC<sub>50</sub>: 1.3 μM**Example 157**

15

**5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

LC-MS: m/z (%) = 424 (M+H, 100);

LC-MS (method 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.73 μM

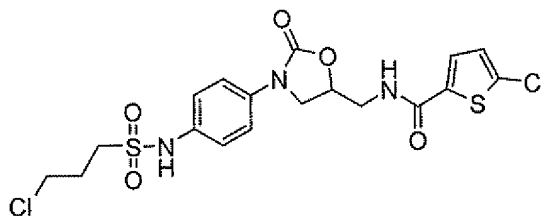
20

**Example 158*****N*-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide**

LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

25 IC<sub>50</sub>: 0.46 μM**Example 159**

30

**5-Chloro-*N*-{[3-(4-{{(3-chloropropyl)sulphonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophenecarboxamide**

An ice-cooled solution of 26.4 mg (0.15 mmol) of 3-chloro-1-propanesulphonyl chloride and 0.03 ml (0.2 mmol) of triethylamine in 3.5 ml of absolute dichloromethane is admixed with 35 mg (0.1 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-

5 After 30 min, ice-cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature overnight, and 150 mg (about 5.5 eq.) of PS-trisamine (Argonaut Technologies) and 0.5 ml of dichloromethane are then added. The suspension is stirred gently for 2 h and filtered (the resin is washed with dichloromethane/methanol), and the filtrate is concentrated. The product is purified by preparative RP-HPLC. Yield: 19.6 mg (40%  
10 of theory),

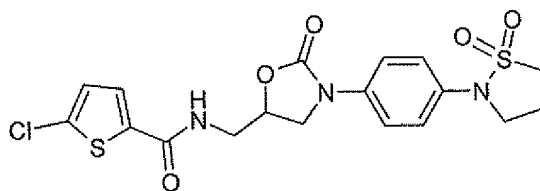
LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (method 5):  $rt$  (%) = 3.82 (91).

IC<sub>50</sub>: 1.7  $\mu$ M

15 **Example 160**

**5-Chloro-*N*-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**



20

A mixture of 13.5 mg (0.027 mmol) of 5-chloro-*N*-{[3-(4-{{(3-chloropropyl)sulphonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophene-carboxamide (from Example 159) and 7.6 mg (0.055 mmol) of potassium carbonate in 0.2 ml of  
25 DMF is heated at 100°C for 2 h. After cooling, the mixture is diluted with dichloromethane and washed with water. The organic phase is dried and concentrated. The residue is purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5). Yield: 1.8 mg (14.4% of theory),

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

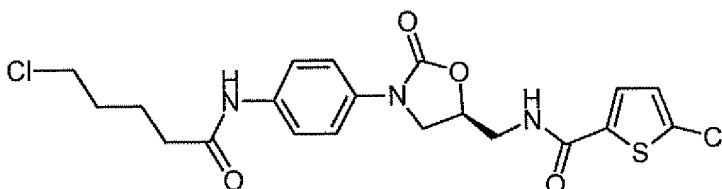
30 LC-MS (method 4):  $rt$  (%) = 3.81 (90).

IC<sub>50</sub>: 0.14  $\mu$ M



**Example 161****5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

5



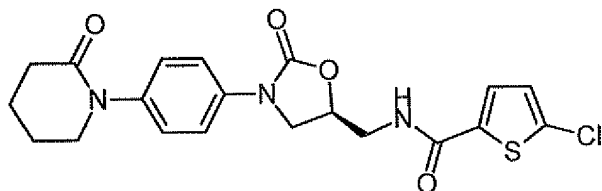
10

0.5 g (1.29 mmol) of N-(((5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) is dissolved in 27 ml of tetrahydrofuran and admixed with 0.2 g (1.29 mmol) of 5-chlorovaleryl chloride and 0.395 ml (2.83 mmol) of triethylamine. The mixture is concentrated under reduced pressure and chromatographed over silica gel using a toluene/ethyl acetate=1:1 -> ethyl acetate gradient. This gives 315 mg (52% of theory) of a solid. M.p.: 211°C.

15

**Example 162****5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**

20



25

Under inert conditions, 5 ml of DMSO are admixed with 30 mg of NaH (60% in paraffin oil), and the mixture is heated at 75°C for 30 min, until the evolution of gas has ceased. A solution of 290 mg (0.617 mmol) of 5-chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (from Example 161) in 5 ml of methylene chloride is then added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction is terminated and the mixture is poured into 100 ml of water and extracted with ethyl

- 109 -

acetate. The evaporated organic phase is chromatographed on an RP-8 column and the product is eluted with acetonitrile/water. This gives 20 mg (7.5% of theory) of the target compound.

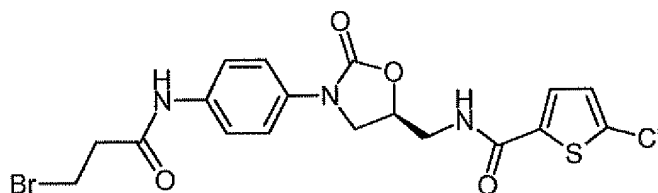
M.p.: 205°C;

5 *NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophene), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophene), 9.0 (t,1H,CONH).

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

10 **Example 163**

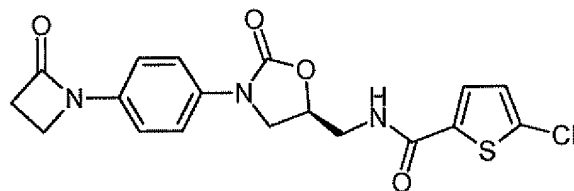
**5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



is obtained in an analogous manner from Example 149.

**Example 164**

20 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinyloxy)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



25 is obtained in an analogous manner by cyclization of the open-chain bromopropionyl compound from Example 163 using NaH/DMSO.

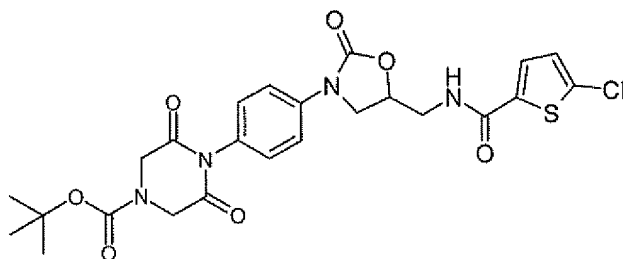
MS (ESI): *m/z* (%) = 406 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Example 165**

*tert*-Butyl 4-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazinecarboxylate

5



10

A solution of 199 mg (0.85 mmol) of Boc-iminodiacetic acid, 300 mg (2.2 mmol) of HOBT, 0.66 ml (6 mmol) of *N*-methylmorpholine and 647 mg (1.7 mmol) of HBTU is admixed with 300 mg (0.85 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophene-carboxamide in 6 ml of a mixture of DMF and dichloromethane (1:1). The mixture is stirred overnight, diluted with dichloromethane and then washed with water, saturated ammonium chloride solution, saturated sodium bicarbonate solution, water and saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate and concentrated. The crude product is purified by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol 98:2). Yield: 134 mg (29% of theory);

15

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

HPLC (method 3):  $rt$  (%) = 4.39 (90).

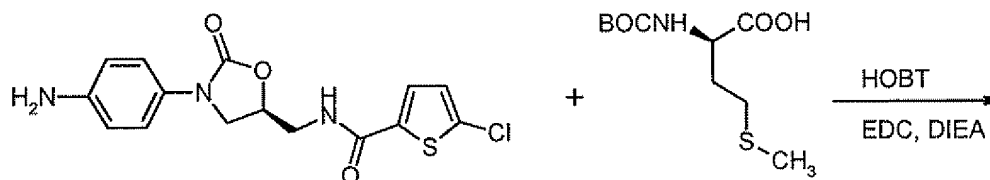
20

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

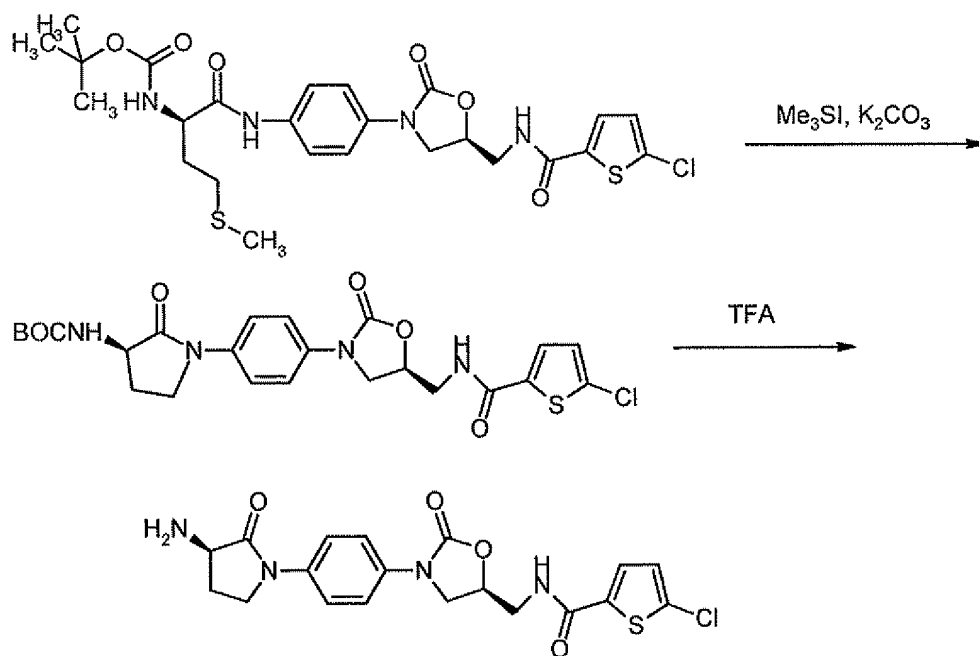
**Example 166**

*N*-[[(5*S*)-3-{4-[(3*R*)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide trifluoroacetate

25



- 111 -



5 **N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino]methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-D-methionineamide**

429 mg (1.72 mmol) of N-BOC-D-methionine, 605 mg (1.72 mmol) of N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide, and 527 mg (3.44 mmol) of HOBt hydrate are dissolved in 35 ml of DMF and admixed with 660 mg (3.441 mmol) of EDCI hydrochloride and then dropwise with 689 mg (5.334 mmol) of N-ethyl-diisopropylamine. The mixture is stirred at room temperature for two days. The resulting suspension is filtered off with suction and the residue is washed with DMF. The combined filtrates are admixed with a little silica gel, concentrated under reduced pressure and chromatographed over silica gel using a toluene -> T10EA7 gradient. This gives 170 mg (17% of theory) of the target compound of melting point 183°C.

15  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , toluene/ethyl acetate=1:1):0.2.

20  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, partially obscured by DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophene), 7.42 (d, part of an AB system, 2H), 7.6 (d, part of an AB system, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophene), 8.95 (t,1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 9.93 (bs,1H,NH).

**tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate**

170 mg (0.292 mmol) of N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methionine-  
 5 amide are dissolved in 2 ml of DMSO and admixed with 178.5 mg (0.875 mmol) of trimethylsulphonium iodide and 60.4 mg (0.437 mmol) of potassium carbonate, and the mixture is stirred at 80°C for 3.5 hours. The mixture is then concentrated under high vacuum and the residue is washed with ethanol. 99 mg of the target compound  
 10 remain.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophene), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, part of an AB system, 2H), 7.65 (d, part of an AB system, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophene), 9.0 (broad s,1H).

15

**N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide trifluoroacetate**

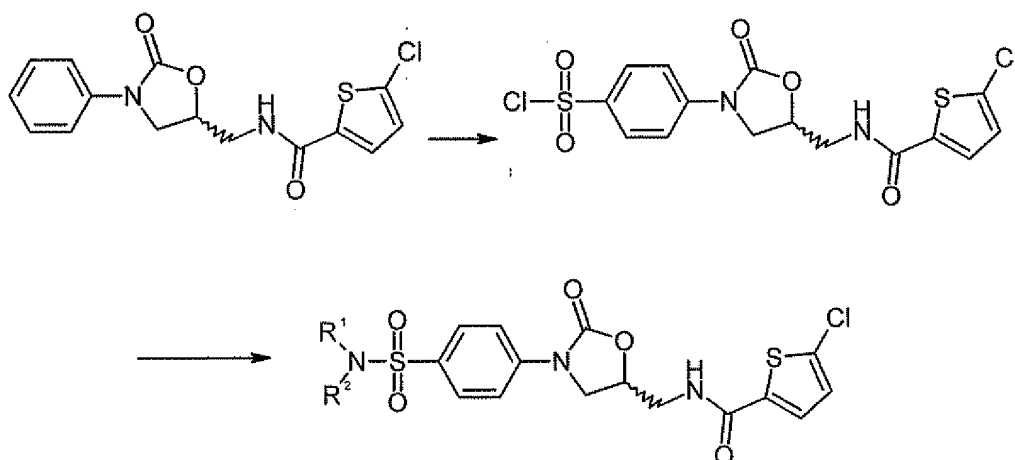
97 mg (0.181 mmol) of tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrroli-  
 20 dinylcarbamate are suspended in 4 ml of methylene chloride, 1.5 ml of trifluoroacetic acid are added and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The mixture is then concentrated under reduced pressure and the residue is purified on an RP-HPLC (acetonitrile/water/0.1% TFA gradient). Evaporation of the appropriate  
 25 fraction gives 29 mg (37% of theory) of the target compound of melting point 241°C (decomp.).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>,EtOH/TEA=17:1) 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ =1.92-2.2 (m,1H), 2.4-2.55 (m,1H, partially obscured by DMSO peak), 3.55-3.65 (m,2H), 3.75-3.95 (m,3H), 4.1-4.3 (m,2H),  
 30 4.75-4.9 (m,1H), 7.2 (1H, thiophene), 7.58 (d, part of an AB system, 2H), 7.7 (d, part of an AB system, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophene), 8.4 (broad s,3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t,1H,NHCO).

The Examples 167 to 170 below refer to the introduction of sulphonamide groups in phenyl-substituted oxazolidinones:

5 **General method for preparing substituted sulphonamides starting from 5-chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**



10 Under argon and at 5°C, 5-chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide (from Example 96) is added to chlorosulphonic acid (12 eq.). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 h and then poured into ice-water. The resulting precipitate is filtered off, washed with water and dried.

15 Under argon and at room temperature, the precipitate is then dissolved in tetrahydrofuran (0.1 mol/l) and admixed with the appropriate amine (3 eq.), triethylamine (1.1 eq.) and dimethylaminopyridine (0.1 eq.). The reaction mixture is stirred for 1-2 h and then concentrated under reduced pressure. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures).

20

The following compounds were prepared in an analogous manner:

**Example 167**

25 **5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulphonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 ( $[M+Na]^+$ , 100), 470 ( $[M+H]^+$ , 68), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.5 μM

**Example 168**

5

**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulphonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

HPLC (method 2): rt (%) = 3.3 (100).

10

**Example 169**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulphonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-2-thiophenecarboxamide**

15 MS (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

HPLC (method 2): rt (%) = 4.4 (100).

**Example 170**

20

**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulphonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

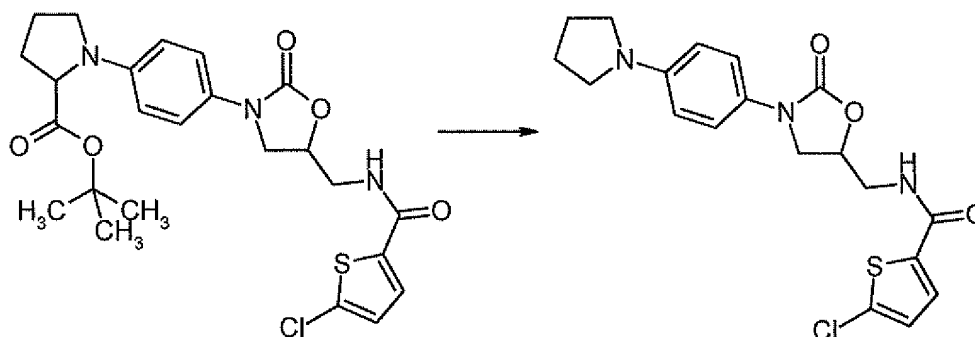
MS (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 3.9 (100).

25

**Example 171**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**



30

- 115 -

780 mg (1.54 mmol) of tert-butyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinate are dissolved in 6 ml of dichloromethane and 9 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture is stirred at 40°C  
5 for two days. The reaction mixture is then concentrated and stirred with ether and 2N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous phase is concentrated and stirred with ether and 2N hydrochloric acid. The organic phase of this extraction is dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product is chromatographed over silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/conc. aqu. NH<sub>3</sub> sol. = 100/1/0.1 to 20/1/0.1).  
10 This gives 280 mg (40% of theory) of the product.  
MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);  
HPLC (method 4): rt = 3.81 min.

HPLC parameter and LC-MS parameter for the HPLC and LC-MS data given in the examples above (the unit of the retention time (rt) is minutes):  
15

[1] Column: Kromasil C18, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 ml min<sup>-1</sup>,  
eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min  
10 10%A ->6.5 min 10%A

[2] Column: Kromasil C18 60\*2, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 ml min<sup>-1</sup>,  
eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min  
20 10%A ->6.5 min 10%A

[3] Column: Kromasil C18 60\*2, L-R temperature: 30°C, flow rate = 0.75 ml min<sup>-1</sup>,  
eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min  
25 10%A ->6.5 min 10%A

[4] Column: Symmetry C18 2.1x150 mm, column oven: 50°C, flow rate =  
30 0.6 ml min<sup>-1</sup>, eluent: A = 0.6 g 30% strength HCl/ 1 of water, B = CH<sub>3</sub>CN, gradient:  
0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A



[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , temperature: 40°C, flow rate = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , temperature: 40°C, flow rate = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , temperature: 40°C, flow rate = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

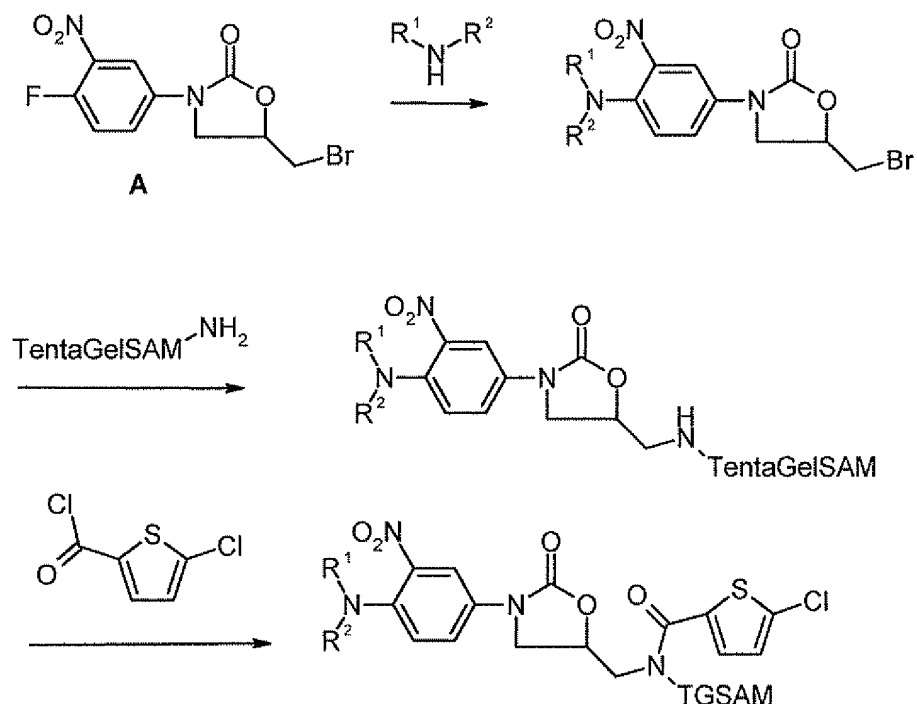
#### **General method for preparing oxazolidinones of the general formula B by solid-phase-supported synthesis**

20 Reactions with different resin-bonded products were carried out in a set of separated reaction vessels.

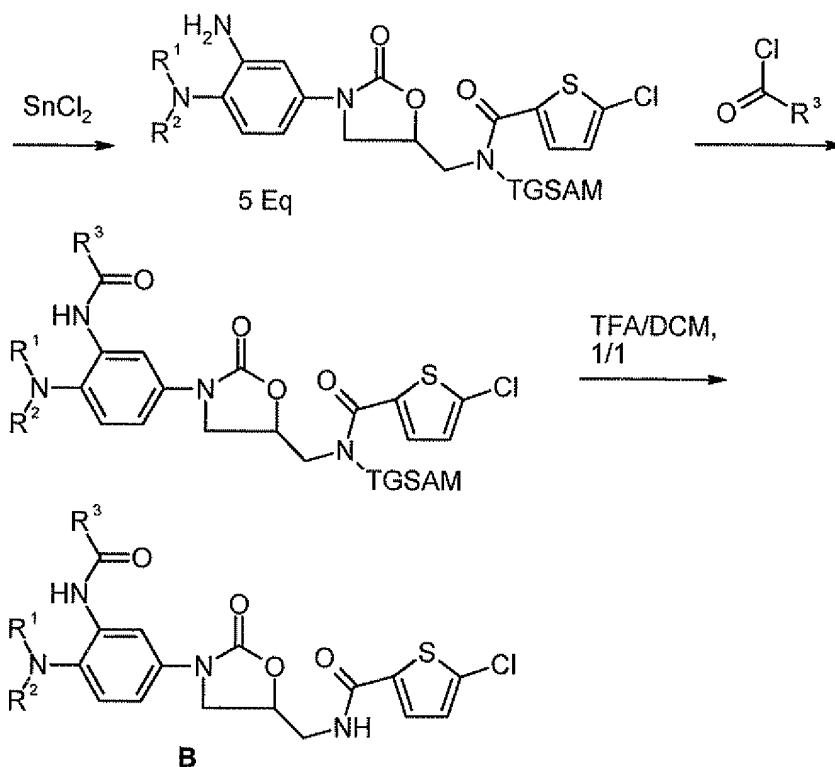
5-(Bromomethyl)-3-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one A (prepared from epibromohydrin and 4-fluoro-3-nitrophenyl isocyanate using LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in xylene analogously to US 4128654, Ex.2) (1.20 g, 3.75 mmol) and ethyldiisopropylamine (DIEA, 1.91 ml, 4.13 mmol) were dissolved in DMSO (70 ml), admixed with a secondary amine (1.1 eq., amine component 1) and reacted at 55°C for 5 h. TentaGel SAM resin (5.00 g, 0.25 mmol/g) was added to this solution, and the mixture was reacted at 75°C for 48 h. The resin was filtered, washed repeatedly with methanol (MeOH), dimethylformamide (DMF), MeOH, dichloromethane (DCM) and diethyl ether and dried. The resin (5.00 g) was suspended in dichloromethane (80 ml), admixed with DIEA (10 eq.) and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride [prepared by reacting 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (5 eq.) and 1-chloro-1-dimethylamino-2-methylpropene (5 eq.) in DCM (20 ml) at room temperature for 15 minutes] and the mixture was reacted at room temperature for 5 h. The resulting resin was filtered, washed repeatedly with MeOH, DCM and diethyl ether and dried. The resin was then

- 117 -

suspended in DMF/water (v/v 9:2, 80 ml), admixed with  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 eq.) and reacted at room temperature for 18 h. The resin was washed repeatedly with MeOH, DMF, water, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. This resin was suspended in DCM, admixed with DIEA (10 eq.) and, at  $0^\circ\text{C}$ , with an acid chloride (5 eq. of acid derivative 1), and the mixture was reacted at room temperature overnight. Prior to the reaction, carboxylic acids were converted into the corresponding acid chlorides by reaction with 1-dimethylamino-1-chloro-2-methylpropene (1 eq., based on the carboxylic acid) in DCM at room temperature for 15 min. The resin was washed repeatedly with DMF, water, DMF, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. If the acid derivative 1 used was an Fmoc-protected amino acid, the Fmoc protective group was removed in the last reaction step by reaction with piperidine/DMF (v/v, 1/4) at room temperature for 15 minutes, and the resin was washed with DMF, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. The products were then removed from the solid phase using trifluoroacetic acid (TFA)/DCM (v/v, 1/1), the resin was filtered off and the reaction solutions were concentrated. The crude products were filtered over silica gel (DCM/MeOH, 9:1) and evaporated, giving a set of products **B**.



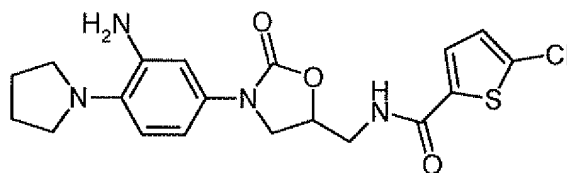
- 118 -



5 Compounds which were prepared by solid-phase-supported synthesis:

**Example 172**

10 **N-((3-((3-amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl)amino)propanoyl)amino)-5-chlorothiophen-2-carboxamide**



15 Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 5 g (1.25 mmol) of TentaGel SAM resin were reacted with pyrrolidine as amine derivative 1. The aniline obtained after reduction with  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  was, without any further acylation step, removed from the solid phase and concentrated. The crude product was partitioned between ethyl acetate and  $\text{NaHCO}_3$  solution and the organic phase was salted out using  $\text{NaCl}$ , decanted and evaporated to dryness. This crude

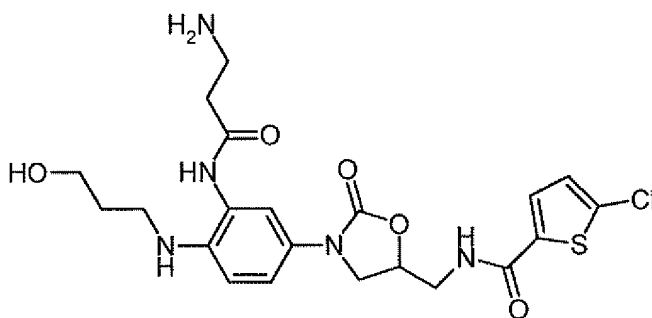
- 119 -

product was purified by vacuum flash chromatography over silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 3:1 – 1:2).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

### Example 173

N-[(3-{3-(β-Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide



Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 5 g (1.25 mmol) of TentaGel SAM resin were reacted with azetidine as amine derivative 1 and Fmoc-β-alanine as acid derivative 1. The crude product obtained after the removal was stirred in methanol at room temperature for 48 h and evaporated to dryness. This crude product was purified by reversed phase HPLC using a water/TFA/acetonitrile gradient.

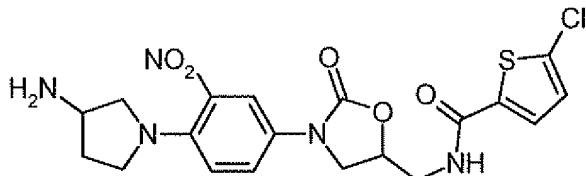
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

### Example 174

25

N-({3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 120 -

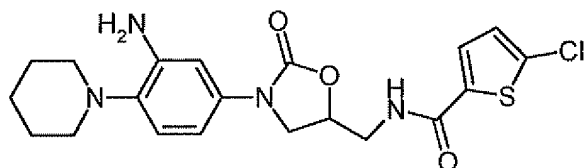


Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 130 mg (32.5  $\mu$ mol) of TentaGel SAM resin were reacted with *tert*-butyl 3-pyrrolidinylcarbamate as amine derivative 1. The nitrobenzene derivative obtained after the acylation with 5-chlorothiophenecarboxylic acid was removed from the solid phase and concentrated. This crude product was purified by reversed phase HPLC using a water/TFA/acetonitrile gradient.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14 - 4.21, t, 1 H; 4.85 - 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

#### Example 175

**N-({3-[3-Amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

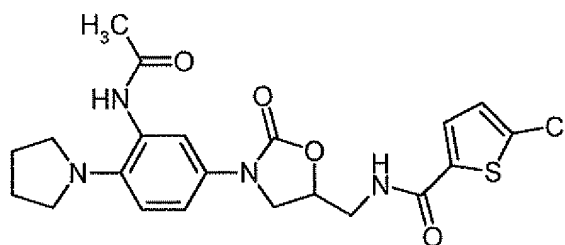


Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 130 mg (32.5  $\mu$ mol) of TentaGel SAM resin were reacted with piperidine as amine derivative 1. The aniline obtained after the reduction was, without any further acylation step, removed from the solid phase and concentrated. This crude product was purified by reversed phase HPLC using a water/TFA/acetonitrile gradient.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65-1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

**Example 176****N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

5



10

Analogously to the general procedure for preparing the derivatives **B**, 130 mg (32.5  $\mu\text{mol}$ ) of TentaGel SAM resin were reacted pyrrolidine as amine derivative 1 and acetyl chloride as acid derivative 1. The crude product was partitioned between ethyl acetate  $\text{NaHCO}_3$  solution and the organic phase was salted out using  $\text{NaCl}$ , decanted and evaporated to dryness. This crude product was purified by vacuum flash chromatography over silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 1:1-0:1).

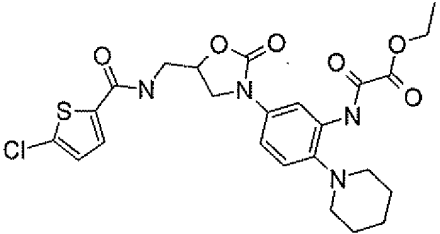
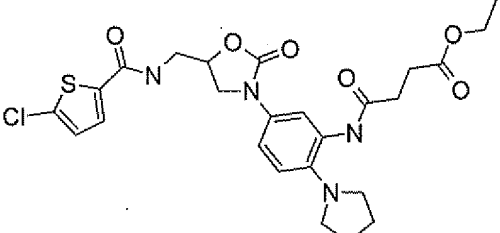
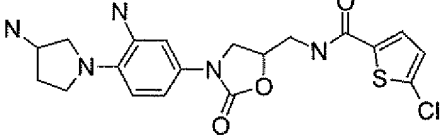
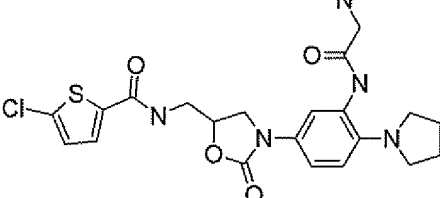
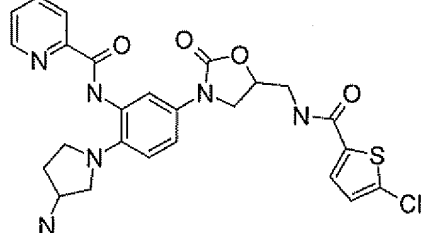
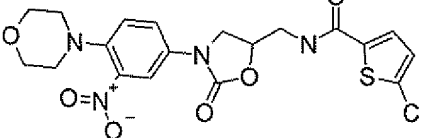
15

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

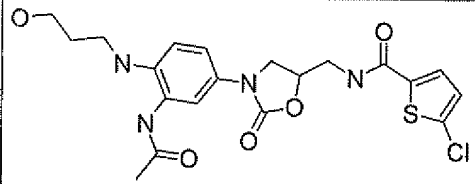
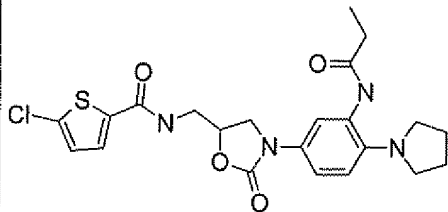
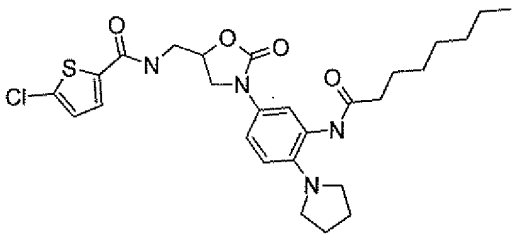
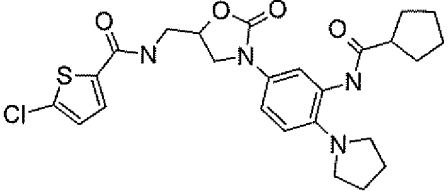
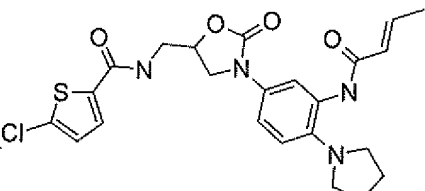
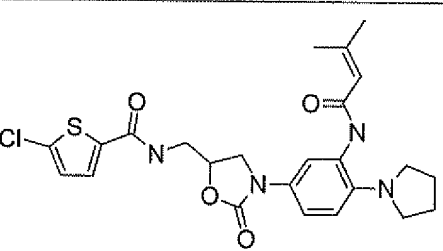
The following compounds were prepared analogously to the general procedure.

| Example | Structure | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|-----------|-----------|----------|
| 177     |           | 2.62      | 79.7     |
| 178     |           | 2.49      | 33.7     |

- 122 -

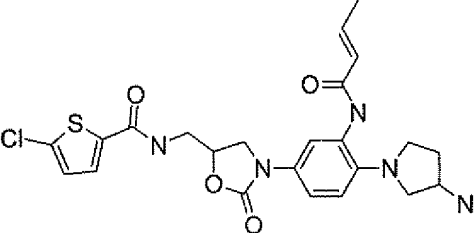
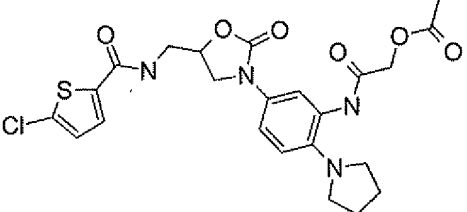
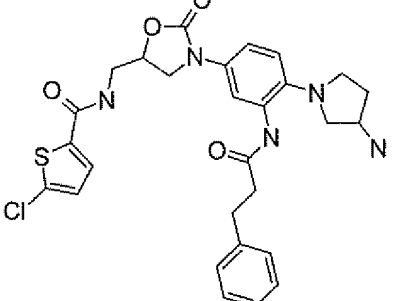
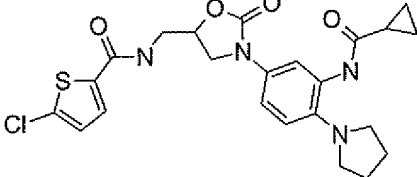
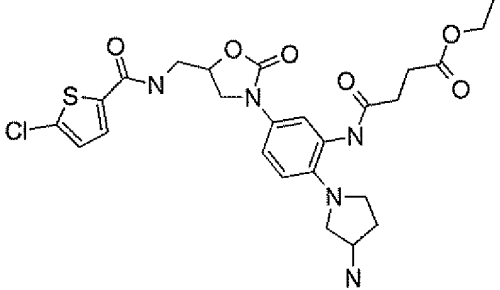
| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 179     |    | 4.63      | 46.7     |
| 180     |    | 3.37      | 44.8     |
| 181     |   | 2.16      | 83       |
| 182     |  | 2.31      | 93.3     |
| 183     |  | 2.7       | 100      |
| 184     |  | 3.91      | 51       |

- 123 -

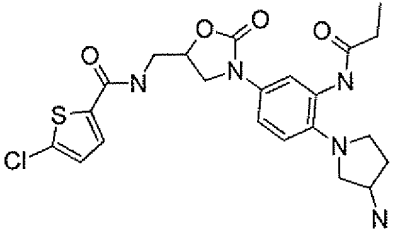
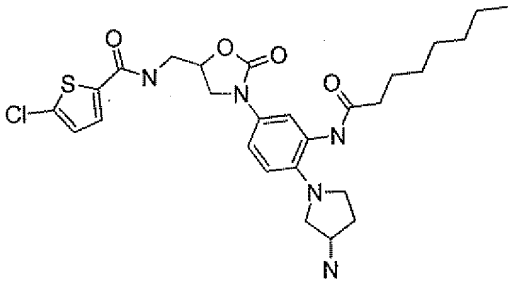
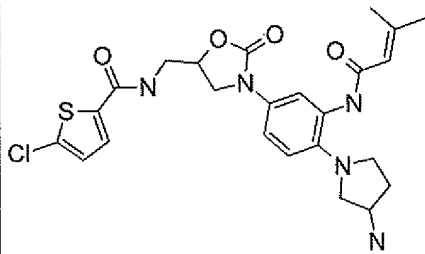
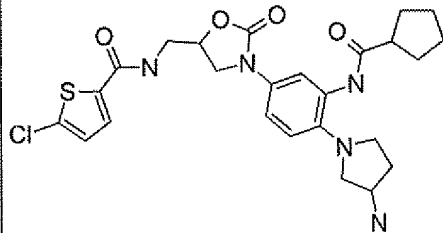
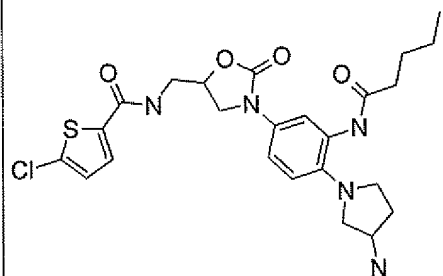
| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 185     |    | 2.72      | 75.2     |
| 186     |    | 3.17      | 46       |
| 187     |   | 4.61      | 50.2     |
| 188     |  | 3.89      | 56.6     |
| 189     |  | 3.37      | 52.9     |
| 190     |  | 3.6       | 63.9     |



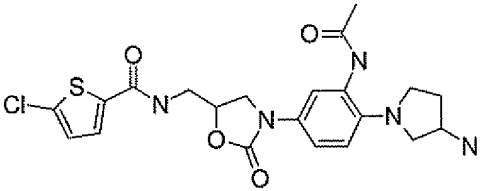
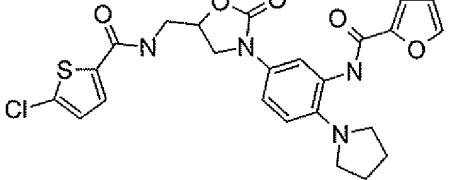
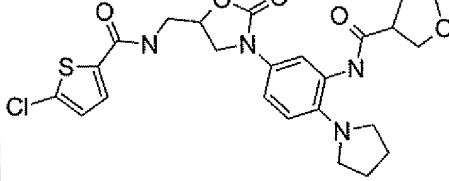
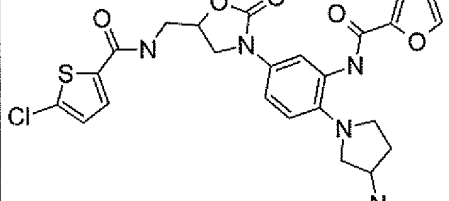
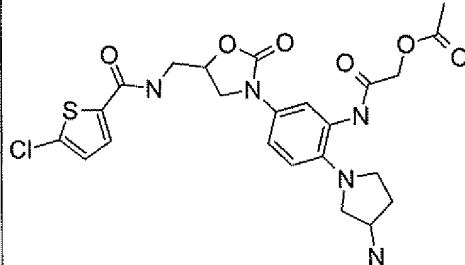
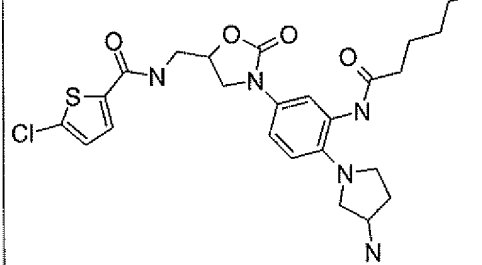
- 124 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 191     |    | 2.52      | 70.1     |
| 192     |    | 3.52      | 46.6     |
| 193     |   | 2.87      | 50.1     |
| 194     |  | 3.25      | 71.1     |
| 195     |  | 2.66      | 67       |

- 125 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 196     |    | 2.4       | 52.1     |
| 197     |    | 3.13      | 48.9     |
| 198     |   | 2.67      | 75.5     |
| 199     |  | 2.72      | 65.7     |
| 200     |  | 2.71      | 57.3     |

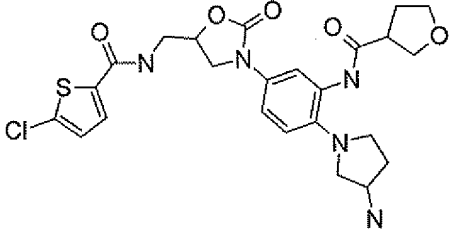
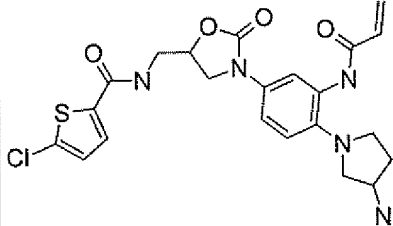
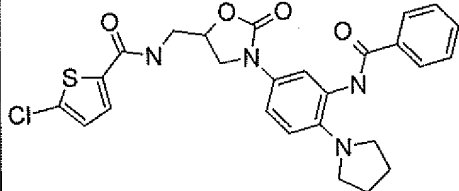
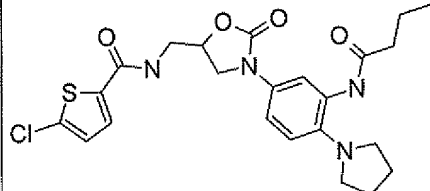
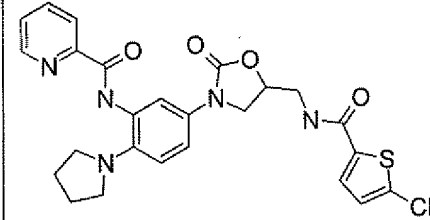
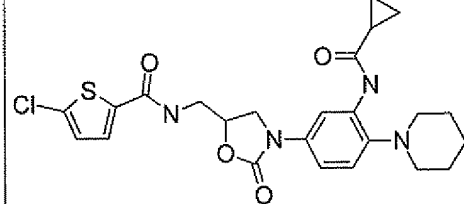
- 126 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 201     |    | 2.22      | 100      |
| 202     |    | 3.89      | 75.7     |
| 203     |    | 3.19      | 49.6     |
| 204     |  | 2.55      | 88.2     |
| 205     |  | 2.44      | 68.6     |
| 206     |  | 2.86      | 71.8     |

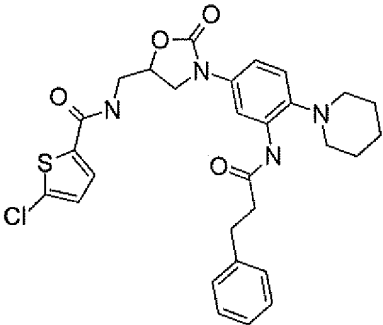
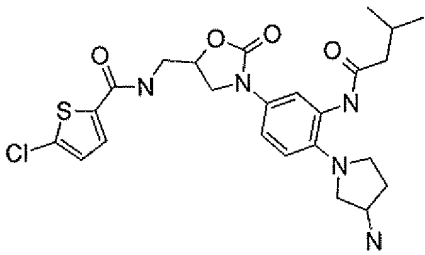
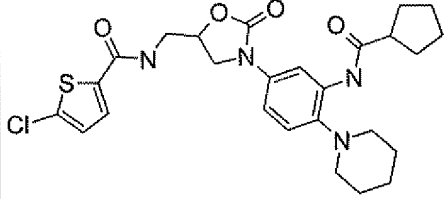
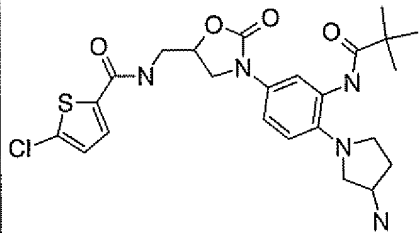
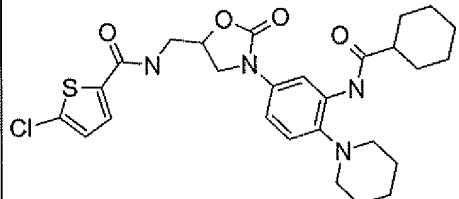
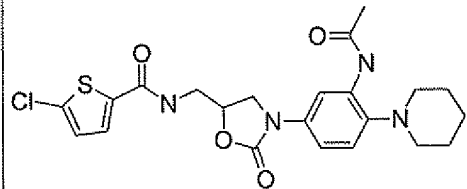
- 127 -

| Example | Structure | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|-----------|-----------|----------|
| 207     |           | 2.8       | 63.6     |
| 208     |           | 2.41      | 77       |
| 209     |           | 2.56      | 67.9     |
| 210     |           | 3.67      | 78.4     |
| 211     |           | 2.54      | 69.8     |
| 212     |           | 3.84      | 59.2     |

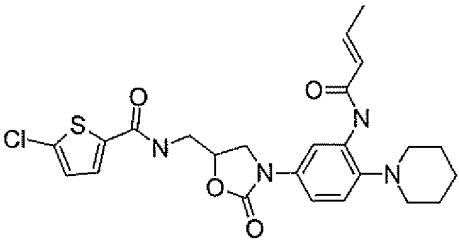
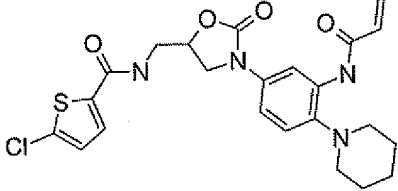
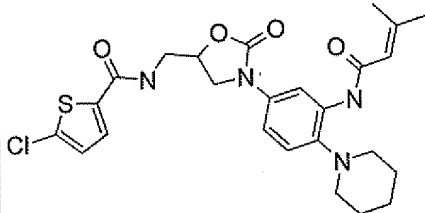
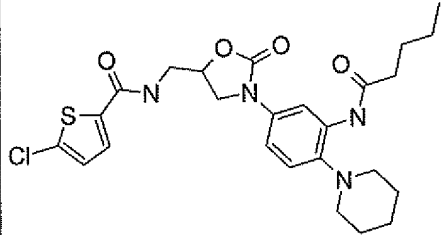
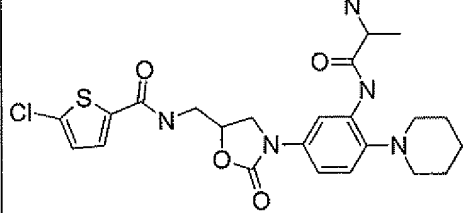
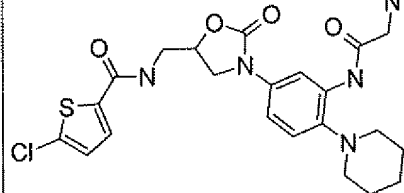
- 128 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 213     |    | 2.41      | 67.8     |
| 214     |    | 2.41      | 75.4     |
| 215     |   | 4.01      | 81.3     |
| 216     |  | 3.46      | 49.5     |
| 217     |  | 4.4       | 60.2     |
| 218     |  | 3.79      | 70.9     |

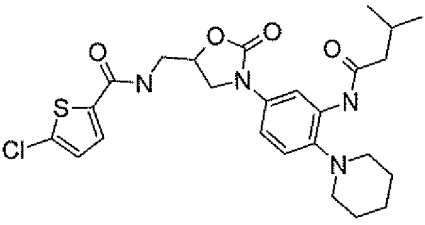
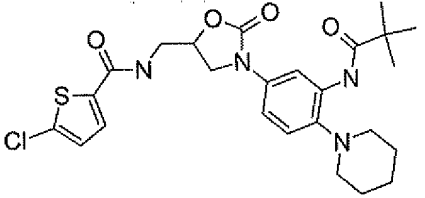
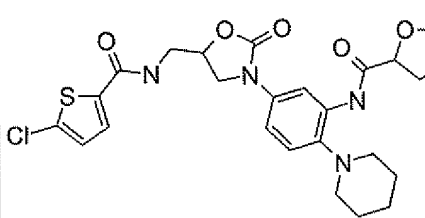
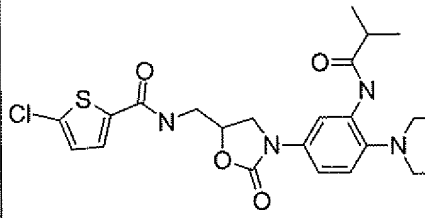
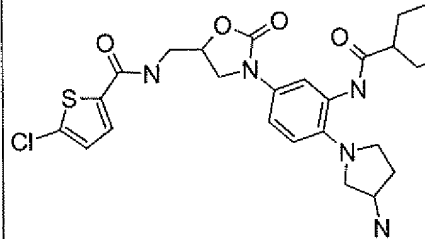
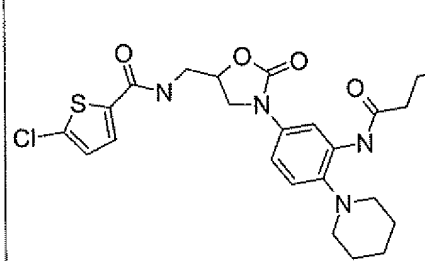
- 129 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 219     |    | 4.57      | 51.5     |
| 220     |    | 2.68      | 100      |
| 221     |   | 4.53      | 63.5     |
| 222     |  | 2.66      | 89.2     |
| 223     |  | 4.76      | 69.3     |
| 224     |  | 3.45      | 77.4     |

- 130 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 225     |    | 3.97      | 63.2     |
| 226     |    | 3.94      | 61.4     |
| 227     |   | 4.15      | 66.3     |
| 228     |  | 4.41      | 55.1     |
| 229     |  | 2.83      | 41.1     |
| 230     |  | 2.7       | 83       |

- 131 -

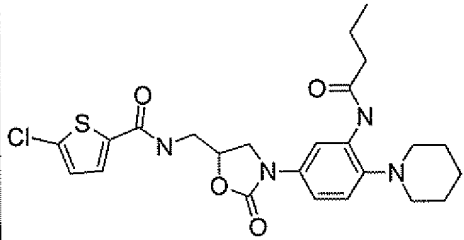
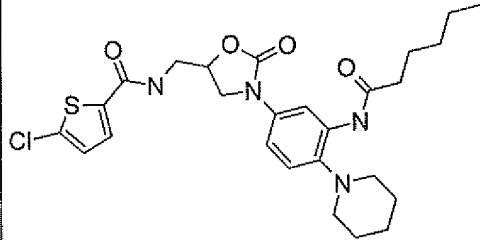
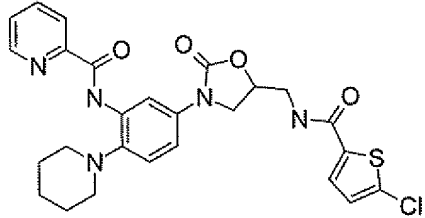
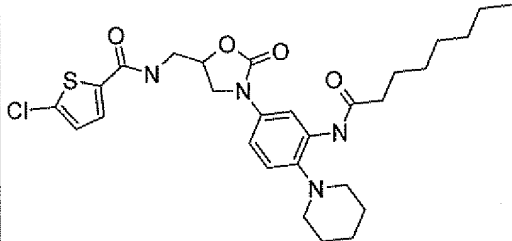
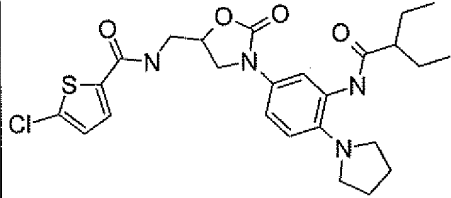
| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 231     |    | 4.39      | 64.2     |
| 232     |    | 4.85      | 74.9     |
| 233     |   | 4.17      | 41       |
| 234     |  | 4.21      | 61.8     |
| 235     |  | 2.75      | 100      |
| 236     |  | 3.94      | 50       |



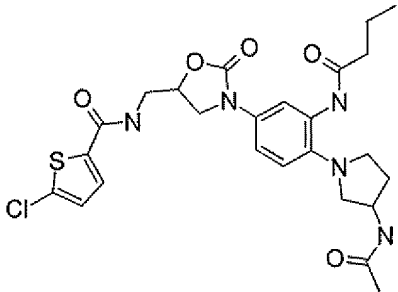
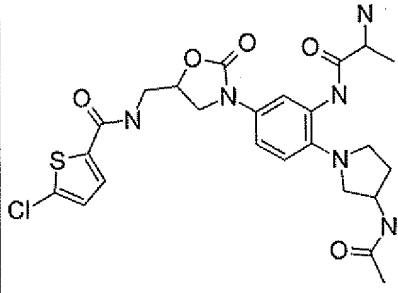
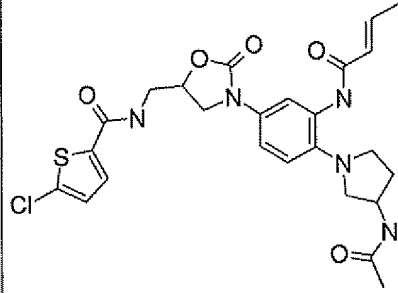
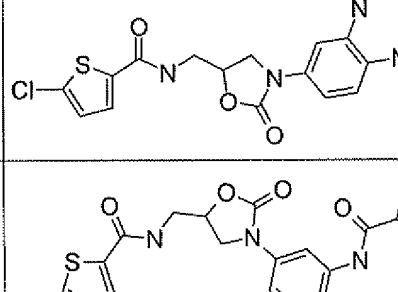
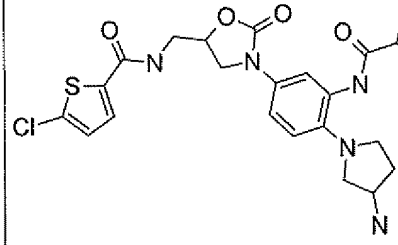
- 132 -

| Example | Structure  | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|--|-----------|----------|
| 237     | <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(N2CCOC2=O)cc1N(CCN3C(=O)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)S6)C7=CC=C(C=C7)S8</chem> | 4.65      | 75.8     |
| 238     | <chem>COCC(=O)Nc1ccc(N2CCOC2=O)cc1N(CCN3C(=O)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)S6)C7=CC=C(C=C7)S8</chem>      | 4.4       | 75.3     |
| 239     | <chem>COCC(=O)Nc1ccc(N2CCOC2=O)cc1N(CCN3C(=O)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)S6)C7=CC=C(C=C7)S8</chem>      | 4.24      | 62.2     |
| 240     | <chem>c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(N3CCOC3=O)cc2N(CCN4C(=O)C(=O)N4C5=CC=C(C=C5)S6)C7=CC=C(C=C7)S8</chem>            | 4.76      | 75.1     |
| 241     | <chem>c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(N3CCOC3=O)cc2N(CCN4C(=O)C(=O)N4C5=CC=C(C=C5)S6)C7=CC=C(C=C7)S8</chem>            | 4.17      | 72.5     |
| 242     | <chem>c1ccc2c(c1)oc2C(=O)Nc3ccc(N4CCOC4=O)cc3N(CCN5C(=O)C(=O)N5C6=CC=C(C=C6)S7)C8=CC=C(C=C8)S9</chem>        | 4.6       | 74.8     |

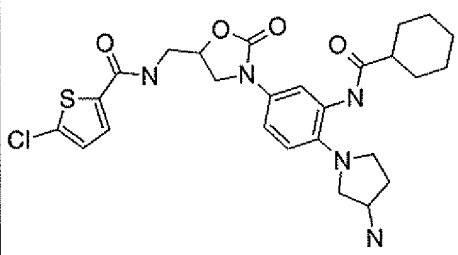
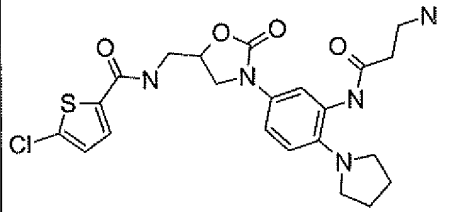
- 133 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 243     |    | 4.12      | 51.6     |
| 244     |    | 4.71      | 66.2     |
| 245     |   | 4.86      | 62       |
| 246     |  | 5.23      | 58.3     |
| 247     |  | 4.17      | 72.4     |

- 134 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 248     |    | 3.35      | 59.6     |
| 249     |    | 2.41      | 60.3     |
| 250     |  | 3.31      | 65.2     |
| 251     |  | 2.86      | 36.5     |
| 252     |  | 2.69      | 89.8     |



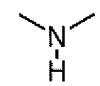

- 135 -

| Example | Structure   | Ret. time | HPLC [%] |
|---------|---|-----------|----------|
| 253     |  | 2.81      | 67.4     |
| 254     |  | 2.19      | 75.4     |

- 5 All products of the solid-phase-supported synthesis were characterized by LC-MS. As standard, the following separation system was used: HP 1100 with UV detector (208 – 400 nm), oven temperature 40°C, Waters-Symmetry C18 column (50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm), mobile phase A: 99.9% acetonitrile/0.1% formic acid, mobile phase B: 99.9% water/ 0.1% formic acid; gradient:

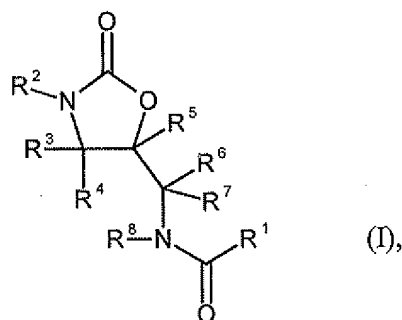
| Time  | A:%   | B:%   | flow rate |
|-------|-------|-------|-----------|
| 0. 00 | 10. 0 | 90. 0 | 0. 50     |
| 4. 00 | 90. 0 | 10. 0 | 0. 50     |
| 6. 00 | 90. 0 | 10. 0 | 0. 50     |
| 6. 10 | 10. 0 | 90. 0 | 1. 00     |
| 7. 50 | 10. 0 | 90. 0 | 0. 50     |

- 10 The substances were detected using a Micromass Quattro LCZ MS, ionization: ESI positive/negative.

In the structures listed above which comprise the radical(s) ,  or -O,  
what is meant is in each case a ,  or -OH function.

**We Claim:**

1. Compounds of the general formula (I)



5

in which:

$R^1$  represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted;

10

$R^2$  represents any organic radical;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  are identical or different and each represents hydrogen or represents ( $C_1$ - $C_6$ )-alkyl

15

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs,

except for compounds of the general formula (I) in which the radical  $R^1$  is an unsubstituted 2-thiophene radical and the radical  $R^2$  is simultaneously a mono- or polysubstituted phenyl radical and the radicals  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  are each simultaneously hydrogen.

20

2. Compounds of the general formula (I) according to Claim 1, characterized in that

25

5 R<sup>1</sup> represents optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the group consisting of halogen; cyano; nitro; amino; aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl which for its part may optionally be mono- or polysubstituted by halogen; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy; imidazoliny; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; carbamoyl; and mono- and di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

10 R<sup>2</sup> represents one of the groups below:

A-,  
 A-M-,  
 D-M-A-,  
 B-M-A-,  
 B-,  
 15 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,

where:

20 the radical "A" represents (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-aryl, preferably (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

25 the radical "B" represents a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which contains up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the group consisting of S, N, NO (N-oxide) and O;

30 the radical "D" represents a saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused 4- to 9-membered heterocycle which contains up to three heteroatoms and/or

- 138 -

hetero chain members from the group consisting of S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "M" represents -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-,  
 5 -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- or represents a covalent bond;

where

the groups "A", "B" and "D" defined above may each optionally be mono- or polysubstituted by a radical from the  
 10 group consisting of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkanoyloxymethoxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>;  
 15 -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl,

where (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl for their part may optionally be substituted by a radical from the  
 20 group consisting of cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) and -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

where:

25 v is either 0 or 1 and

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are identical or different and independently of one another each represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanoyl, carbamoyl, trifluoromethyl, phenyl or pyridyl,  
 30 and/or