

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/02121

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			US	2001027196 A1	04-10-2001

WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			NO	20021449 A	07-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/02121

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07D213/85	A61K31/44	A61P9/00	A61P15/00	A61P11/06
	A61P3/10	A61P29/00	C07D405/12	C07D401/12	C07D405/14
	C07D401/14	C07D405/04			

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, Bd. 6, 1998, Seiten 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/--	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Juni 2002	27/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bosma, P
---	---

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JACOBSEN K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 35, Nr. 3, 7. Februar 1992 (1992-02-07), Seiten 407-423, XP000990529 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument ----	1,5-10
X,P	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. August 2001 (2001-08-30) Ansprüche ----	1,5-10
X,P	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument -----	1,5-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02121

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0162233 A	30-08-2001	AU 5464301 A WO 0162233 A2 US 2001027196 A1	03-09-2001 30-08-2001 04-10-2001
WO 0125210 A	12-04-2001	DE 19947154 A1 AU 7778000 A WO 0125210 A2 NO 20021449 A	04-10-2001 10-05-2001 12-04-2001 07-05-2002

Electronic Acknowledgement Receipt

EFS ID:	4172718
Application Number:	12027553
International Application Number:	
Confirmation Number:	5078
Title of Invention:	SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION
First Named Inventor/Applicant Name:	Alexander Straub
Customer Number:	23416
Filer:	Christine Hansen/Kristen Clark
Filer Authorized By:	Christine Hansen
Attorney Docket Number:	11987-00030-US
Receipt Date:	24-OCT-2008
Filing Date:	07-FEB-2008
Time Stamp:	14:56:45
Application Type:	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	Information Disclosure Statement Letter	IDS_Letter.pdf	47895 <small>72249a4a9811a77008e4f7100b31b019be4bd658</small>	no	2

Warnings:

Information:

1081

2	Information Disclosure Statement (IDS) Filed (SB/08)	IDS_Filed.pdf	118914	no	4
			138ac565c3d4ca6c28180a8537b980410a29de95		
Warnings:					
Information:					
This is not an USPTO supplied IDS fillable form					
3	Foreign Reference	DE_2836305.pdf	1505991	no	44
			72f8995264922c82b6df91b40bcbdb5b76fa0a9b6		
Warnings:					
Information:					
4	Foreign Reference	EP_0350002.pdf	1184647	no	22
			67a4ae56c672e9ca4b1c843ae5da32610c65d94f		
Warnings:					
Information:					
5	Foreign Reference	GB_2140687.pdf	1821483	no	26
			7570732d14d59ecc6e68296bc9a05bf2873dd352c2		
Warnings:					
Information:					
6	Foreign Reference	WO_9921535.pdf	1202207	no	34
			86d049dae0e81697845e8e6cd5783129cfd6c90		
Warnings:					
Information:					
7	Foreign Reference	WO_9929688.pdf	1229157	no	30
			dedd9176d19915f6decc32a44ae14a53422c810b		
Warnings:					
Information:					
8	Foreign Reference	EP_0930076.pdf	960923	no	18
			bcc515c1f1e616217e7bddde047ca21bca0be4fa1		
Warnings:					
Information:					
9	Foreign Reference	EP_0950386.pdf	523959	no	8
			38589bc9ca18e6b853819e43ed970a02ce219dd9		
Warnings:					
Information:					
10	Foreign Reference	WO_0016748.pdf	994090	no	28
			614db19ba4d893b67ed5c62f9f24820c684b7de7		

Warnings:					
Information:					
11	Foreign Reference	WO_0142242.pdf	2102507 453383091a08effff4123638d5284a1127554137	no	74
Warnings:					
Information:					
12	Foreign Reference	WO_0147919.pdf	5642362 d74e73c8f4c5d3472f485d19e302ffc789de01d9	no	186
Warnings:					
Information:					
13	Foreign Reference	WO_01047949.pdf	1132734 9d548361a530a219fad3a3509609f8e5d365464e	no	29
Warnings:					
Information:					
14	Foreign Reference	DE_19962924.pdf	2248679 89fb96cf2c379e3eeff5944ff04bf3449d31b1d32	no	34
Warnings:					
Information:					
15	Foreign Reference	WO_0225210.pdf	2852157 34a482dae16f36917ca44e6899ac9c86fe36897b	no	86
Warnings:					
Information:					
16	Foreign Reference	DE_10105989.pdf	1400922 e4f75fc205e7148c5d49ce74ef30ba038cee065c	no	20
Warnings:					
Information:					
17	Foreign Reference	WO_02064575.pdf	2038384 c7d6100ce466d36a5f5b125853c911edbde63649	no	60
Warnings:					
Information:					
18	Foreign Reference	WO_02070520.pdf	2157208 9f9635d921955618993d6a80a6ebdb57f7722562	no	72
Warnings:					
Information:					
19	Foreign Reference	WO_02070484.pdf	2624858 d9019e80a424d5d17c4b3744c0ae8a50f69682bc	no	80

Warnings:					
Information:					
20	Foreign Reference	WO_02070485.pdf	2177013	no	69
			d2b82f7d898fa14441bda0966d249c1a8790f0fc		
Warnings:					
Information:					
Total Files Size (in bytes):				33966090	
<p>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.</p> <p><u>New Applications Under 35 U.S.C. 111</u> 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.</p> <p><u>National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371</u> 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.</p> <p><u>New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office</u> 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.</p>					

(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
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/079195 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 405/04, 405/14, 213/85, A61K 31/443, 31/4433, 31/444, 31/4439, 31/4418, C07D 417/14

Mitsuyuki [JP/DE]; Mozartstrasse 31, 40667 Meerbusch (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02998

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2002 (19.03.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 15 922.6 30. März 2001 (30.03.2001) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). VAUPEL, Andrea [DE/CH]; Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). DIEDRICH, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstrasse 12, 42103 Wuppertal (DE). KRAHN, Thomas [DE/DE]; Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). SHIMADA,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,

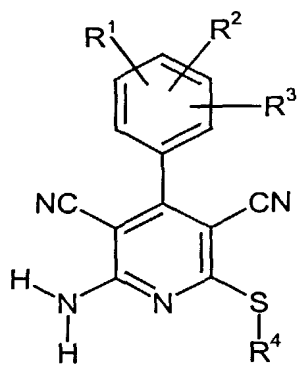
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES WITH ADENOSINE RECEPTOR-BINDING ACTIVITY AND THEIR USE AS CARDIOVASCULAR PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE MIT ADENOSINREZEPTOR-BINDENDER WIRKUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS HERZ-KREISLAUF-MITTEL



WO 02/079195 A1



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), to a method for producing them and to their use as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.



ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Cyclisch substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine,
5 ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit
zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit
begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschieden-
10 sten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP)
und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle frei-
gesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen
15 als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im
Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin er-
höht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw.
20 hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Throm-
bozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert.
Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotrans-
mittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

25 Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffe-
nen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit
unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoff-
wechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

30 Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt
sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-

Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

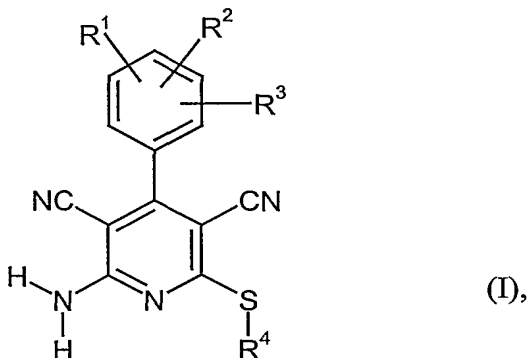
Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druck-

schrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen
5 Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new oppor-
10 tunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wir-
15 ken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen auf-
20 zufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



worin

5

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann, Cyano, Halogen oder Oxo substituiert sein kann,

10

R^3 (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^5 bedeutet,

20

25

worin

5 R⁵ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

und

10

R⁴ (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁶, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, NO (N-Oxid), O und/oder S substituiert sein kann,

15

wobei

20

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

25

und

30

R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis

zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die
10 Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichmaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

15 Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure,
20 Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise
25 Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

30

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrat. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

30

(C₂-C₄)-Alkynyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

5 (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy bzw. (C₁-C₄)-Alkoxy steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy,
10 Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert.-Butoxy.

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.
15

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen.
20 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.

25 (C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

30 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, NO (N-Oxid), O und/oder S steht im Allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl,
10 Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothieryl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5-
15 oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.

20 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich analog
25 die entsprechenden Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

30

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

5 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ring-
kohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring
bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthalten
kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Methyl, das
seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein
10 kann, Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

R^3 Wasserstoff oder Chlor bedeutet

und

15

R^4 (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu zweifach,
unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio,
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁶, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-
carbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl
20 mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein
kann,

wobei

25

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch
Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch
Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,
(C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Nitro, Cyano
oder Hydroxy substituiert sein können,

30

und

R^6 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

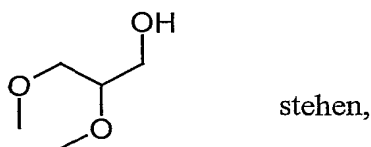
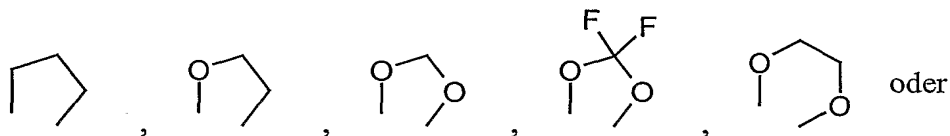
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



15 R^3 Wasserstoff bedeutet

und

20 R^4 Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃) oder Methoxycarbonylmethyl (-CH₂-C(O)-O-CH₃) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃), Amido (-C(O)-NH₂) oder
25 N-Methylamido (-C(O)-NH-CH₃) substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

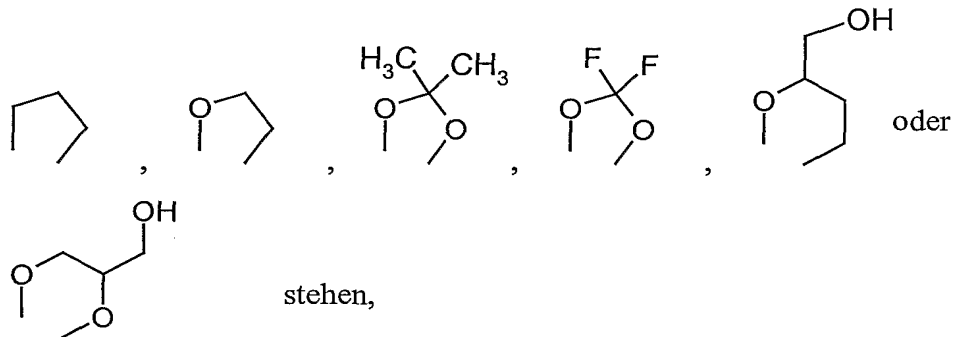
Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind, die sich in para und meta-Position zur Anknüpfungsstelle des Pyridinrings befinden.

5

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



R^3 Wasserstoff bedeutet,

15

und

R^4 Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenenefalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃) oder Methoxycarbonylmethyl (-CH₂-C(O)-O-CH₃) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃), Amido (-C(O)-NH₂) oder N-Methylamido (-C(O)-NH-CH₃) substituiert sein können,

20

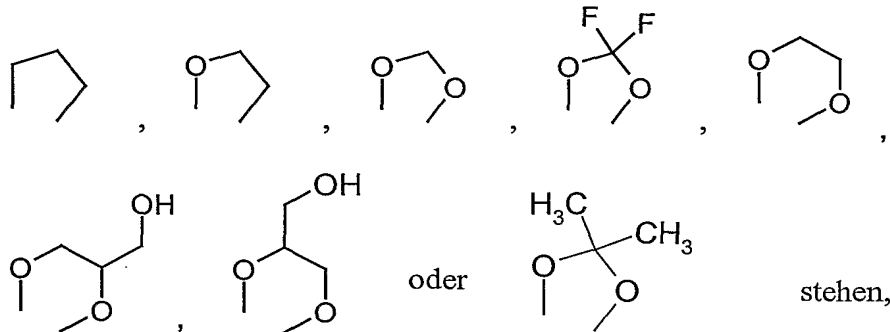
25

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5 worin

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



10

R^3 Wasserstoff bedeutet,

und

15 R^4 Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Cyano, Nitro, Methoxycarbonyl ($-C(O)-O-CH_3$) oder Methoxycarbonylmethyl
20 ($-CH_2-C(O)-O-CH_3$) substituiert ist, oder Amido ($-C(O)-NH_2$) substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

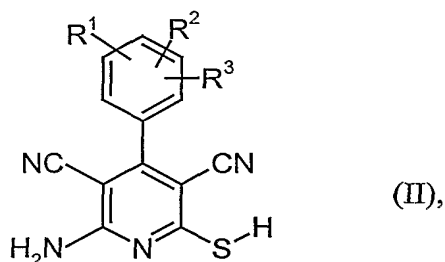
25 Ebenfalls besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Beispiele 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43,

44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den
5 jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man
10

Verbindungen der Formel (II)



15

in welcher

die Reste R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in einem Lösemittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, mit Verbindungen der Formel (III)



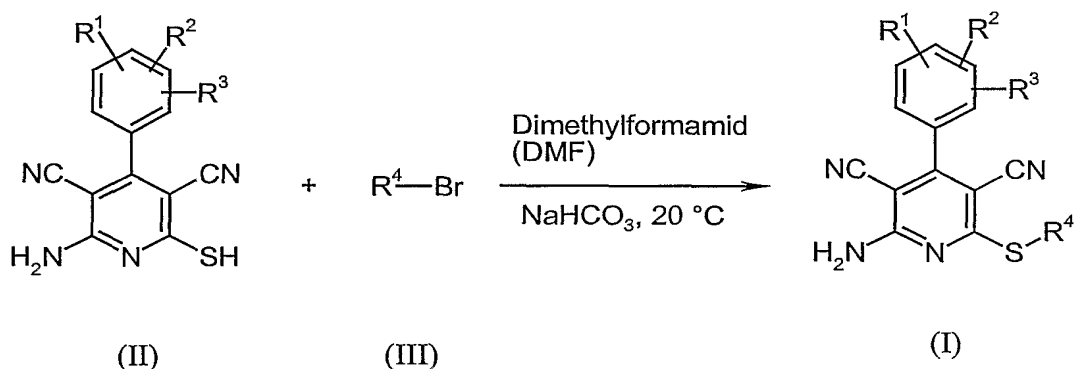
25 in welcher

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat und

X für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl steht,

5 umsetzt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan. Wasser ist als Lösemittel ebenso geeignet. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

15
20

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium-

25

oder Kaliumhydrogencarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder aber Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder aber auch Amine wie Triethylamin und Pyridin. Bevorzugt sind die Alkalicarbonate oder -hydrogencarbonate, insbesondere Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von -78°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

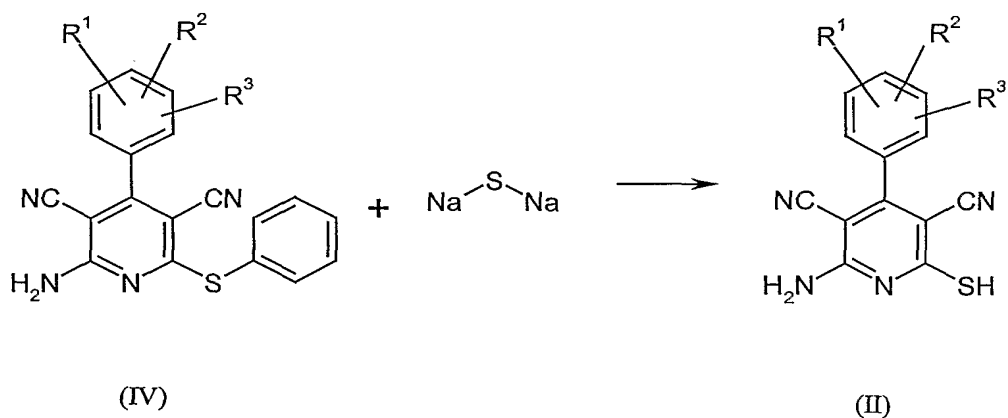
Verbindungen der Formel (II) sind dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

- Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, Seiten 1014-1017 und Vol. 34, No. 4, 1998, Seiten 557-563;
- Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, Seiten 188-194;

- Qintela et al., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, Seiten 887-897;
- Kandeel et al., Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107-111 (1987).

5 Verbindungen der Formel (II) können darüber hinaus beispielsweise auch aus Verbindungen der Formel (IV) durch Umsetzung mit einem Alkalisulfid hergestellt werden.

10 Diese Herstellungsmethode kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



15 Als Alkalisulfid wird vorzugsweise Natriumsulfid in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (IV) eingesetzt.

20 Als Lösungsmittel geeignet sind alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Pyridin und Acetonitril. Bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C.

5 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Verbindungen der Formel (IV) sind dem Fachmann bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die Druckschrift Kambe et al., Synthesis, 531 (1981) verwiesen werden, deren Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird.

15 Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

20 Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

25 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäß-erkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

30 Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

5

Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder
10 Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin auch von neurodegenerative Erkrankungen wie der Parkinson-Erkrankung, sowie von Schmerzzuständen und Krebs.

15

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasen, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

20

Des weiteren kommen die Verbindungen der Formel (I) auch beispielsweise insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Leberfibrose und Leberzirrhose in Betracht.

25

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

5

Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektive Liganden an einzelnen oder mehreren Subtypen der Adenosin-Rezeptoren, insbesondere als selektive Liganden an Adenosin-A1-, Adenosin-A2a- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren, vorzugsweise als selektive Liganden an Adenosin-A1- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren erklären.

10

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosinrezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosin-Rezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

15

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

20

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH(CH_2OH)-CH_2-O-$ stehen, im Allgemeinen agonistisch an Adenosin-A1-Rezeptoren.

25

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 für eine Gruppe $-O-CF_2-O-$ stehen, im Allgemeinen antagonistisch an Adenosin-A1-Rezeptoren.

30

Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in den transfizierten Zellen, die spezifisch nur

einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A2a- bzw. A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gs-Proteine) wird dabei ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes, im Falle von A2a- bzw. A2b-Antagonisten eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach Vorstimulation mit Adenosin oder Adenosin
5 ähnlichen Substanzen beobachtet (siehe Druckschriften B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, B.B. Fredholm, "Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors", *Biochem. Pharmacol.*, 57 (1999) Seiten 65-75; und S.P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S.J. Hill, "Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells", *Br. J. Pharmacol.*, 119 (1996) Seiten 1286-90, deren jeweilige Offenbarung hiermit durch
10 Bezugnahme eingeschlossen ist). Entsprechend führen A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) zu einer Abnahme und A1-Antagonisten zu einem Anstieg im cAMP-Gehalt.

15 So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, sowie von Schmerzzuständen.

20 Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2a-Rezeptoren binden, sind bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thrombo-embolischen Erkrankungen, von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson sowie zur Wundheilung geeignet.

25 Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2b-Rezeptoren binden, eignen sich bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Therapie der Leberfibrose, des Herzinfarkts, von neuroinflammatorischen Erkrankungen, der Alzheimer-Erkrankung, von urogenitaler Inkontinenz sowie von Atemwegserkrankungen wie beispielsweise
30 Asthma und chronischer Bronchitis.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeu-
tische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vor-
zugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen
Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genann-
ten Zwecken.

Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applika-
tionsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal,
lokal, wie z.B. bei Templaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei
der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre,
subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Besonders bevorzugt
ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht
werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kap-
seln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emul-
sionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen
Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen
kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5
bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in
Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu
erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen
Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-
toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel,
Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lö-
sungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B.
Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natür-

liche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

- 5 Im Falle der oralen Applikation können Tabletten auch allgemein übliche Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
- 10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, insbesondere etwa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bis etwa 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg , vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg , insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.
- 15

In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

20

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung

5 Langendorff-Herz der Ratte:

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende
10 Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden
15 Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

II. Nachweis der Rezeptorselektivität

a) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität

20

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem kon-
25 ventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung
30 NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt

(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

10

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

15

20

b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität

25

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test

30

wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50 % aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

B. Ausführungsbeispiele

Verwendete Abkürzungen:

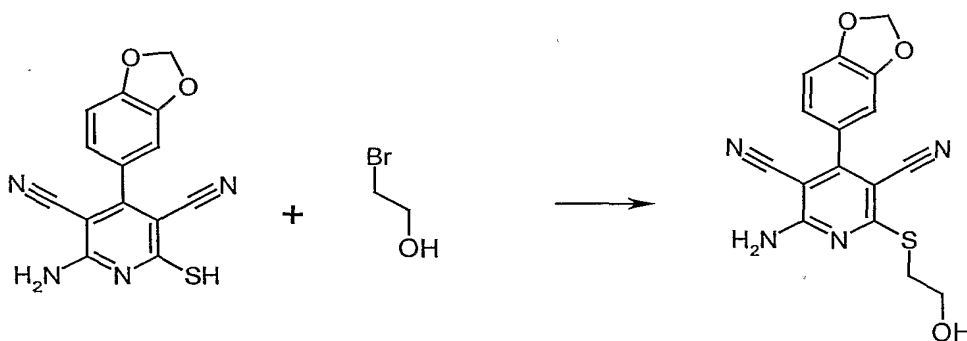
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
DMF	Dimethylformamid
i. V.	im Vakuum

5

Beispiel 1

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxyethyl)sulfanyl-3,5-pyridin-dicarbonitril

10



15

75 mg (0,19 mmol) 2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-sulfanyl-3,5-pyridin-dicarbonitril [hergestellt analog zu Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry 33 (7), 1014-1017 (1997); 34 (4), 557-563 (1998)] werden in 1 ml DMF zusammen mit 47 mg (0,38 mmol) 2-Bromethanol und 63 mg (0,75 mmol) Natriumhydrogencarbonat über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser zugegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt und i.V. getrocknet.

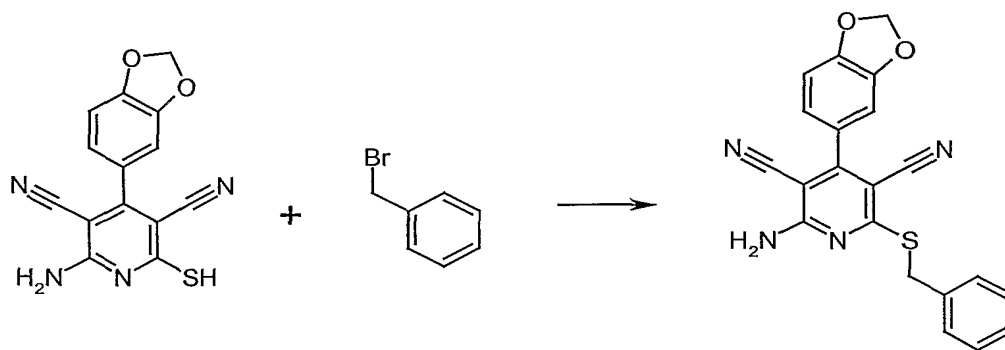
Ausbeute: 55 mg (85,8 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse 340, gefunden $[M+H]^+ = 341$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ $[\text{DMSO-d}_6]$: $\delta = 3,4$ [2H] tr; 3,65 [2H] q; 5,0 [1H] tr; 6,15 [2H] s; 7,0 - 7,2 [3H] m; 7,8 - 8,2 [2H] s breit.

5 **Beispiel 2**

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(benzylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



10 Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Ausbeute: 74 mg (100 % d. Th.)

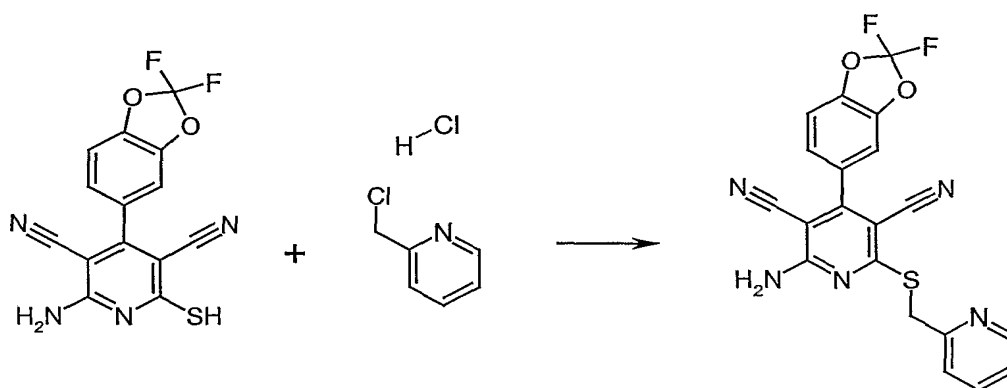
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 386, gefunden $[M+H]^+ = 387$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ $[\text{DMSO-d}_6]$: $\delta = 4,5$ [2H] s; 6,15 [2H] s; 7,0 - 7,2 [3H] m; 7,3 - 7,6 [5H] m; 7,8 - 8,2 [2H] s breit.

15

Beispiel 3

2-Amino-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril



Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Ausbeute: 50 mg (79 % d. Th.)

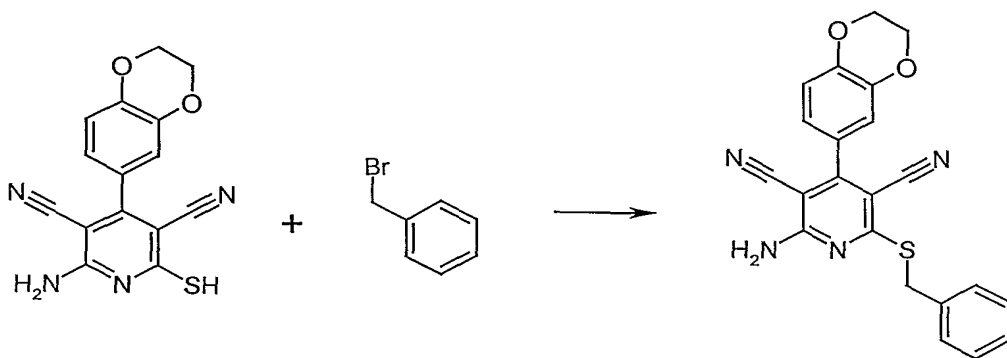
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 423, gefunden $[M+H]^+ = 424$

10 $^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-d}_6\text{]: } \delta = 4,6 [2\text{H}] \text{ s; } 6,8 [1\text{H}] \text{ m; } 6,95 [1\text{H}] \text{ dd; } 7,6 - 7,8 [4\text{H}] \text{ m; } 7,9 - 8,4 [2\text{H}] \text{ s breit; } 8,55 [1\text{H}] \text{ d.}$

Beispiel 4

2-Amino-6-(benzylsulfanyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-pyridindicarbonitril

15



100 mg (0,32 mmol) 2-Amino-6-sulfanyl-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog zu Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry 33 (7), 1014-1017 (1997); 34 (4), 557-563 (1998)] werden in 2 ml DMF zusammen mit 110 mg (0,64 mmol) Benzylbromid und 108 mg (1,29 mmol) Natriumhydrogencarbonat 5,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser zugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und ergibt nach erneutem Eindampfen kristallines Produkt.

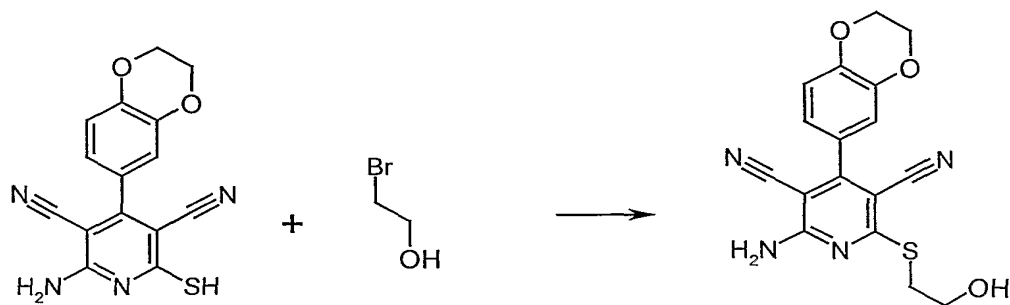
10 Ausbeute: 106 mg (82 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse 400, gefunden $[M+H]^+ = 401$

$^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-}d_6\text{]: } \delta = 4,3 [4\text{H}] \text{ m; } 4,5 [2\text{H}] \text{ s; } 6,9 - 7,1 [3\text{H}] \text{ m; } 7,2 - 7,4 [3\text{H}] \text{ m; } 7,5 [2\text{H}] \text{ m; } 7,8 - 8,2 [2\text{H}] \text{ s breit.}$

15 Beispiel 5

2-Amino-6-((2-hydroxyethyl)sulfanyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-pyridindicarbonitril



20

Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Ausbeute: 15 mg (13 % d. Th.)

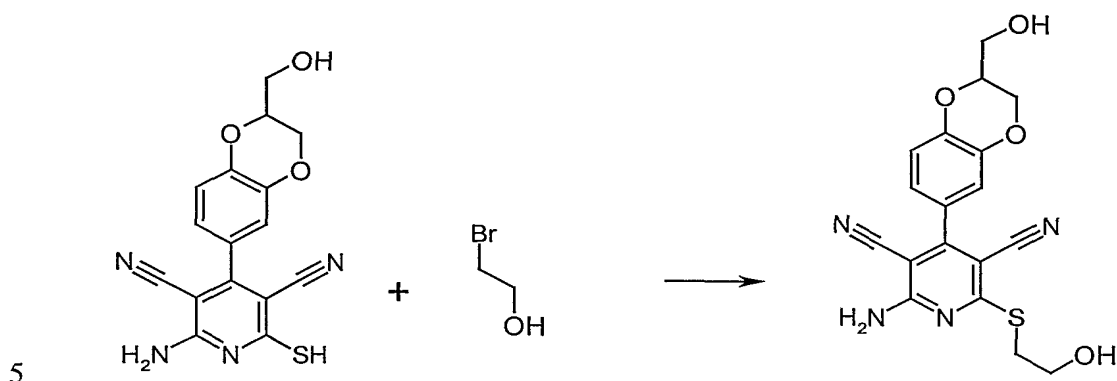
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 354, gefunden $[M+H]^+ = 355$

$^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-}d_6\text{]: } \delta = 3,4 [2\text{H}] \text{ tr; } 3,65 [2\text{H}] \text{ q; } 4,3 [4\text{H}] \text{ s; } 5,0 [1\text{H}] \text{ tr; } 7,0 - 7,1 [3\text{H}] \text{ m; } 7,8 - 8,1 [2\text{H}] \text{ s breit.}$

25

Beispiel 6

2-Amino-6-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]-4-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-3,5-pyridindicarbonitril



30 mg (0,09 mmol) 2-Amino-6-sulfanyl-4-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog zu Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry 33 (7), 1014-1017 (1997); 34 (4), 557-563 (1998)] werden in 1,5 ml DMF zusammen mit 22 mg (0,18 mmol) 2-Hydroxyethylbromid und 29 mg (0,35 mmol) Natriumhydrogencarbonat über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird direkt durch präparative HPLC an Reversed Phase-Kieselgel gereinigt.

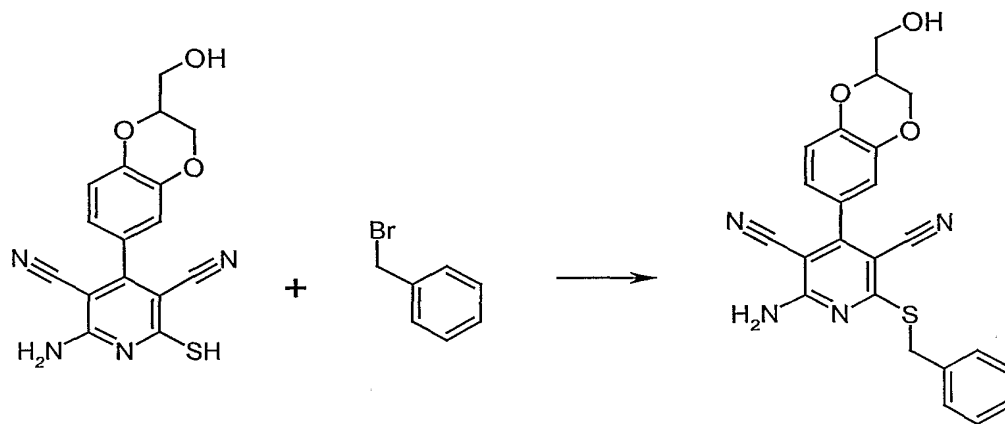
Ausbeute: 2,1 mg (6 % d. Th.)

15 Massenspektrum: gesuchte Molmasse 384, gefunden $[M+H]^+ = 385$

$^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-}d_6\text{] : } \delta = 3,3 \text{ [2H] tr; } 3,65 \text{ [4H] m; } 4,05 \text{ [1H] dd; } 4,3 \text{ [1H] m; } 4,4 \text{ [1H] dd; } 5,0 \text{ [1H] tr; } 5,15 \text{ [1H] trm; } 7,0 - 7,1 \text{ [3H] m; } 7,8 - 8,1 \text{ [2H] s breit.}$

Beispiel 7

2-Amino-6-[benzylsulfanyl]-4-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-3,5-pyridindicarbonitril



Die Umsetzung wurde analog zu Beispiel 6 durchgeführt.

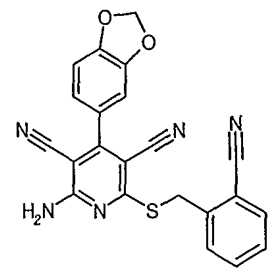
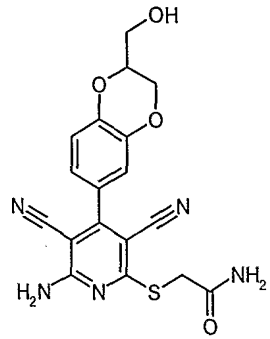
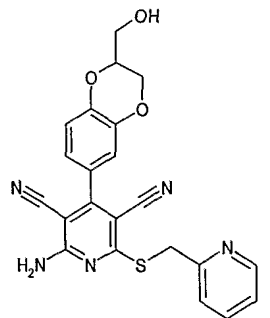
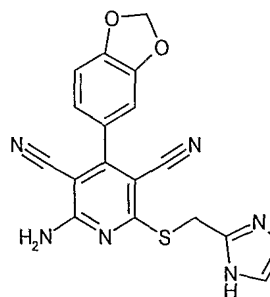
Ausbeute: 4,6 mg (12 % d. Th.)

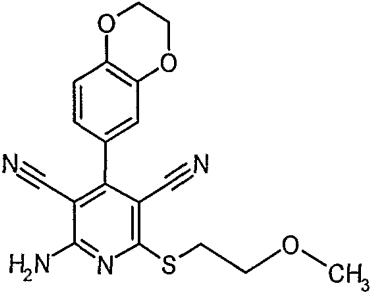
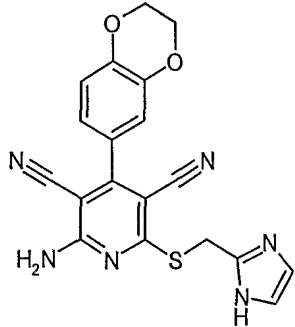
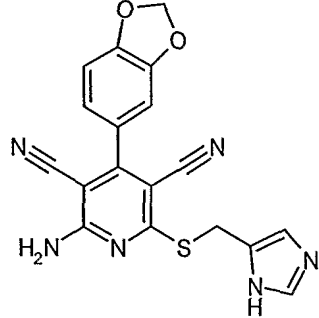
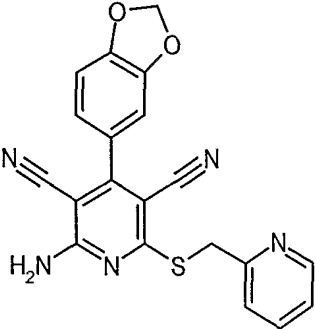
Massenspektrum: gesuchte Molmasse 430, gefunden $[M+H]^+ = 431$

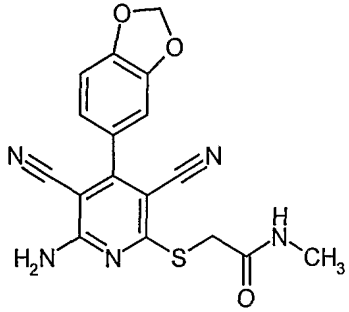
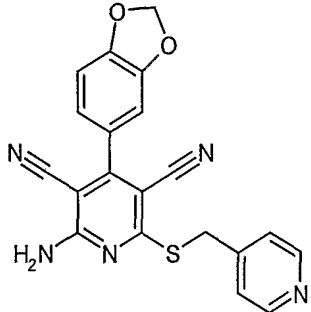
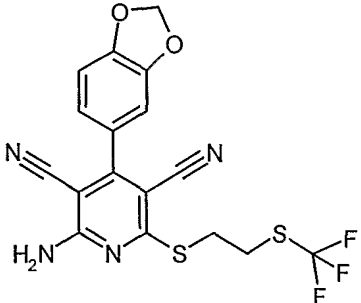
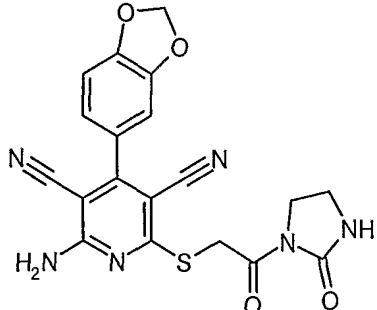
10 $^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-}d_6\text{]: } \delta = 3,7 [2\text{H}] \text{ m; } 4,05 [1\text{H}] \text{ dd; } 4,3 [1\text{H}] \text{ m; } 4,4 [1\text{H}] \text{ dd; } 4,5 [2\text{H}] \text{ s; } 5,1 [1\text{H}] \text{ tr; } 7,0 - 7,1 [3\text{H}] \text{ m; } 7,2-7,6 [5\text{H}] \text{ m; } 7,8 - 8,1 [2\text{H}] \text{ s breit.}$

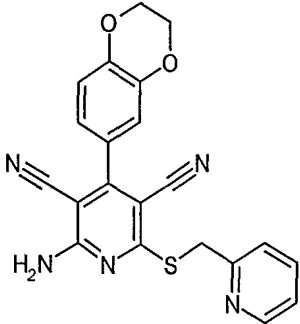
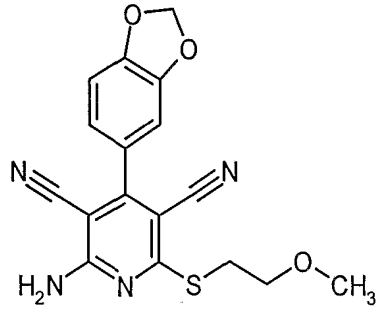
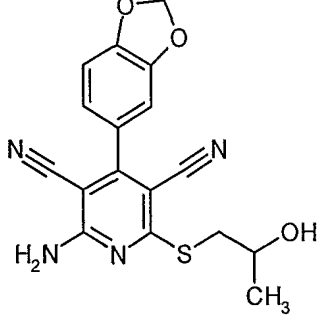
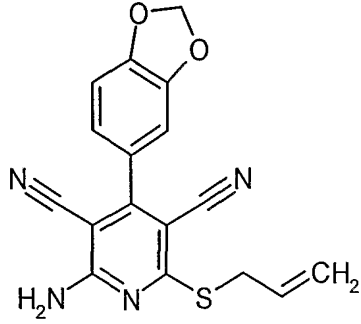
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen (Beispiel 8 bis 54) werden analog hergestellt. Die Identität der Verbindungen wird durch LC-MS nachgewiesen.

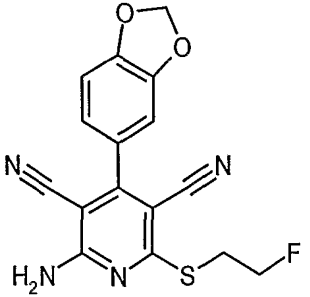
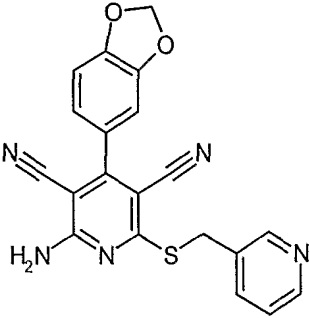
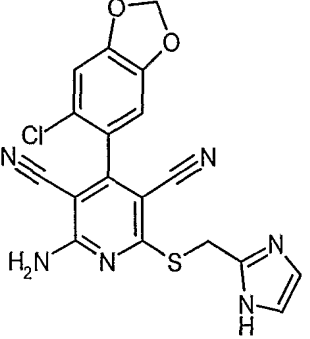
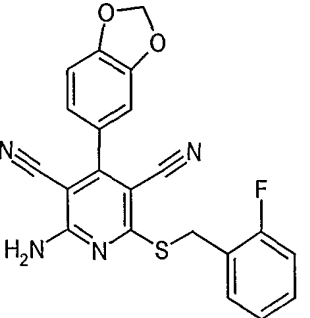
15

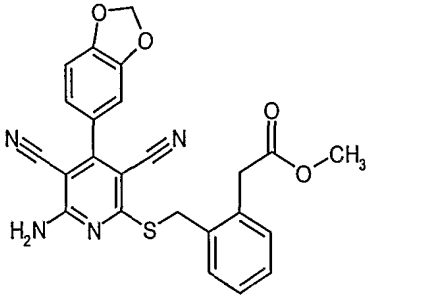
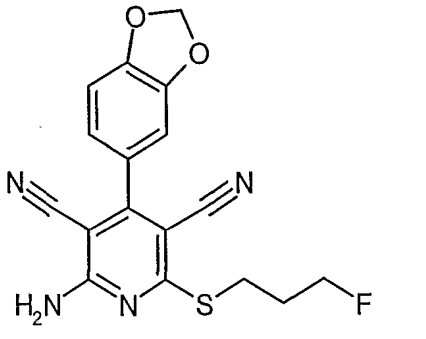
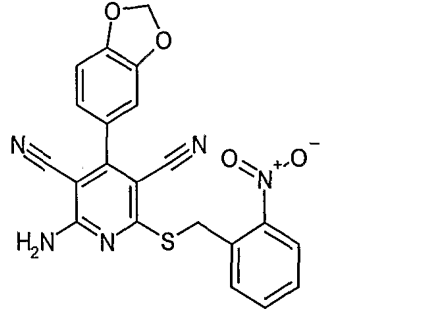
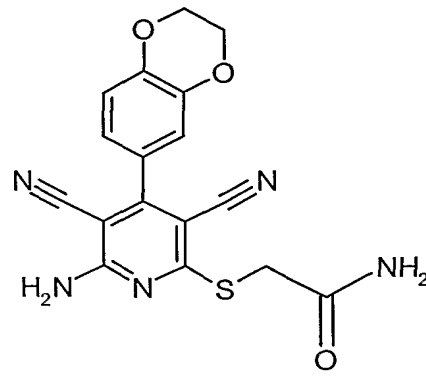
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
8	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c1Sc2Cc3ccccc3n2</chem>	411	412
9	 <chem>NC(=O)CS1=C(C#N)C(N)=C(C#N)C1Sc2C(O)COc3ccc(O)cc3</chem>	397	398
10	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c1Sc2Cc3ccncc3</chem>	431	432
11	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c1Sc2Cn3cc[nH]3</chem>	376	377

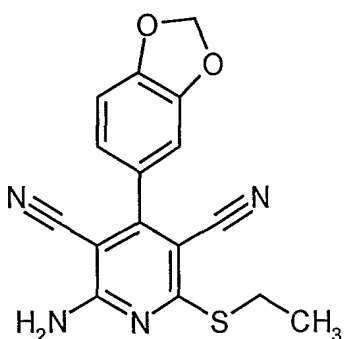
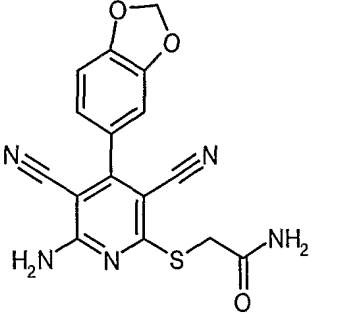
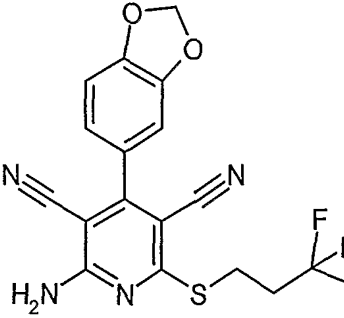
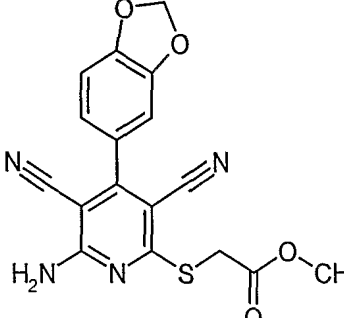
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
12		368	369
13		390	391
14		376	377
15		387	388

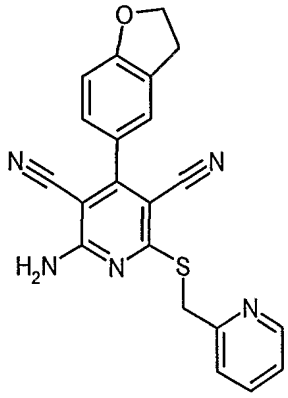
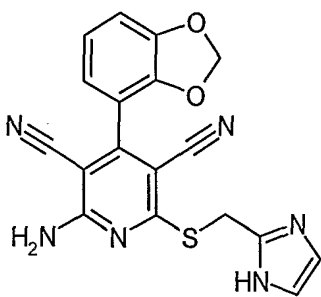
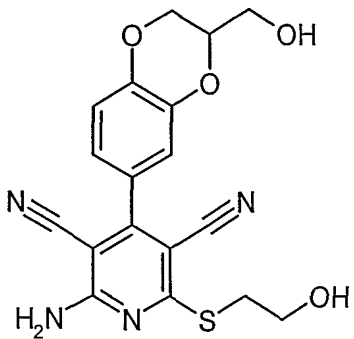
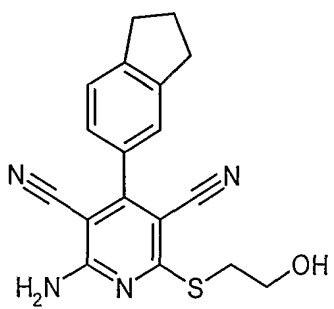
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
16		367	368
17		387	388
18		424	425
19		422	423

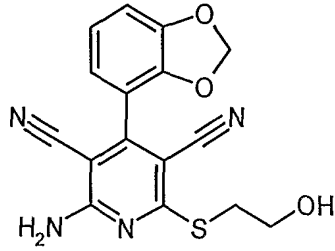
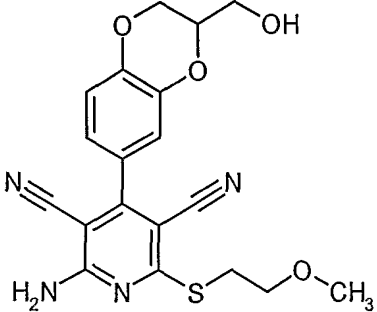
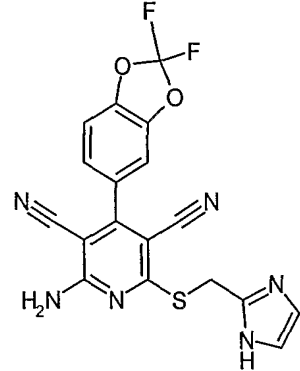
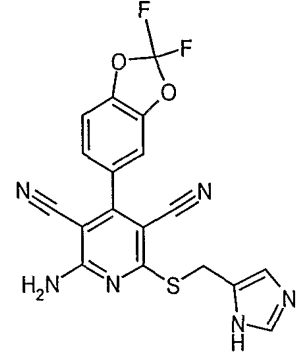
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
20		401	402
21		354	355
22		354	355
23		336	337

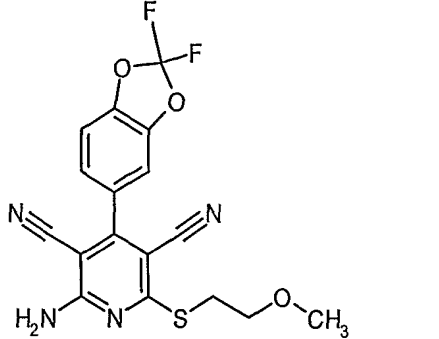
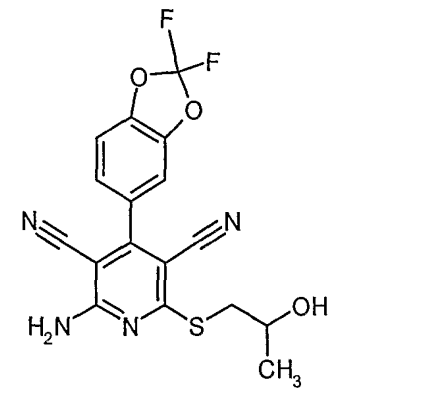
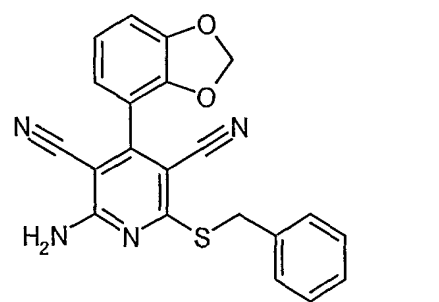
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
24		342	343
25		387	388
26		411	412
27		404	405

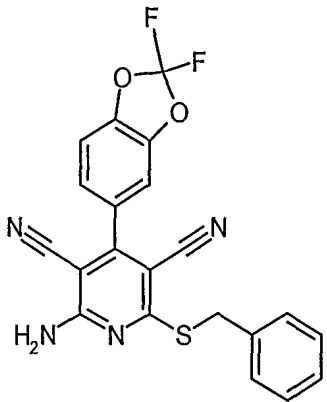
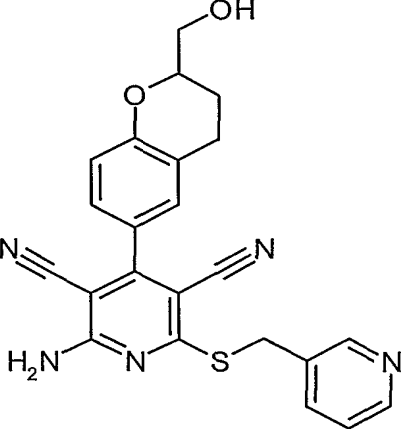
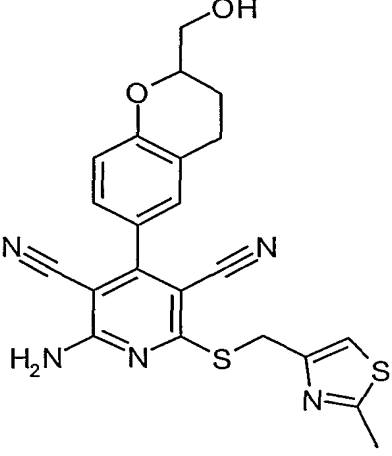
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
28		458	459
29		356	357
30		431	432
31		367	368

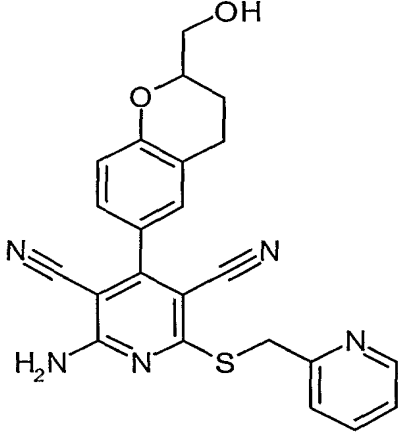
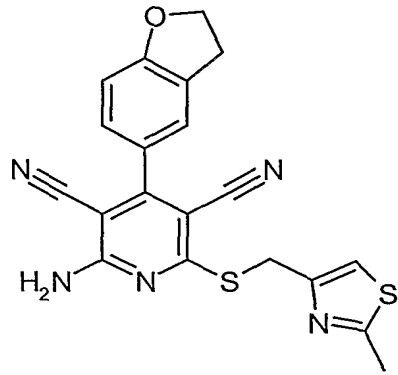
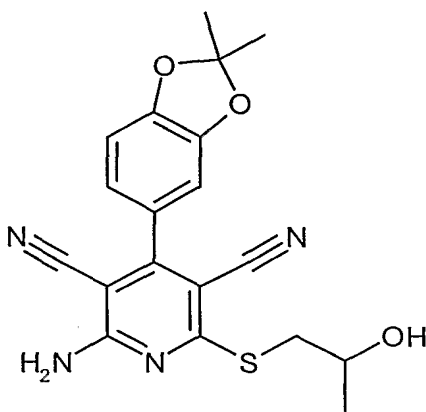
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
32		324	325
33		353	354
34		392	393
35		368	369

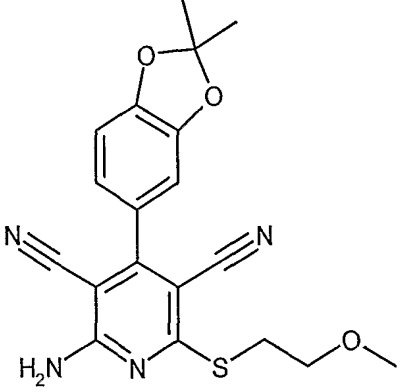
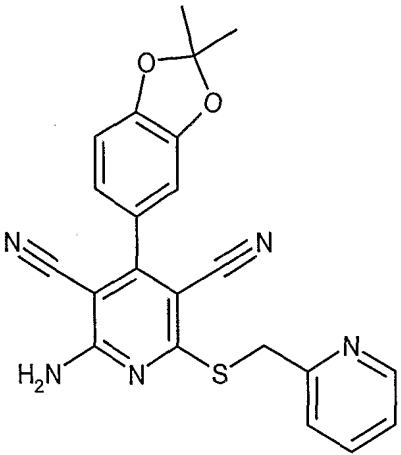
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
36		385	386
37		376	377
38		384	385
39		336	337

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
40		340	341
41		398	399
42		412	413
43		412	413

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
44	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(SCCOc2ccc(OC(F)F)cc2)n1</chem>	390	391
45	 <chem>CC(O)CS1=NC(=C(N)C(=N1)C#N</chem>	390	391
46	 <chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(SCc2ccccc2)n1</chem>	386	387

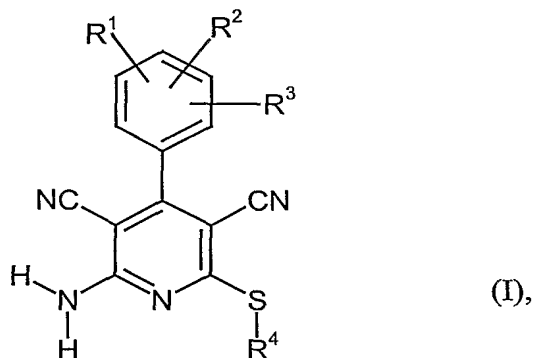
Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
47		422	423
48		429	430
49		449	450

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
50		429	430
51		405	406
52		382	383

Beispiel Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes [M+H] ⁺
53	 <chem>COCCSC1=NC(=NC(C#N)=C1C#N)C2=CC=C(C3OC(C)(C)O3)C=C2</chem>	382	383
54	 <chem>C1=CC=C(C=C1N)SC2=NC(=NC(C#N)=C2C#N)C3=CC=CC=N3</chem>	415	416

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

10 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann, Cyano, Halogen oder Oxo substituiert sein kann,

15

20 R^3 (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder

25

S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁵ bedeutet,

5

worin

R⁵ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

10

15

und

R⁴ (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁶, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, NO (N-Oxid), O und/oder S substituiert sein kann,

20

25

wobei

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-

30

carbonyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und

5

R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

20

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthalten kann und der ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Methyl, das seinerseits durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann, Fluor oder Chlor substituiert sein kann,

25

R³ Wasserstoff oder Chlor bedeutet

und

30

R⁴ (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁶, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

wobei

Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

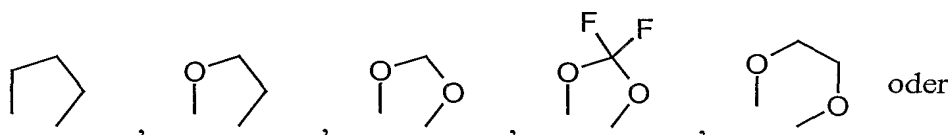
und

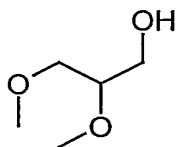
R⁶ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe





stehen,

R³ Wasserstoff bedeutet,

5 und

R⁴ Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃) oder Methoxycarbonylmethyl (-CH₂-C(O)-O-CH₃) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃), Amido (-C(O)-NH₂) oder N-Methylamido (-C(O)-NH-CH₃) substituiert sein können,

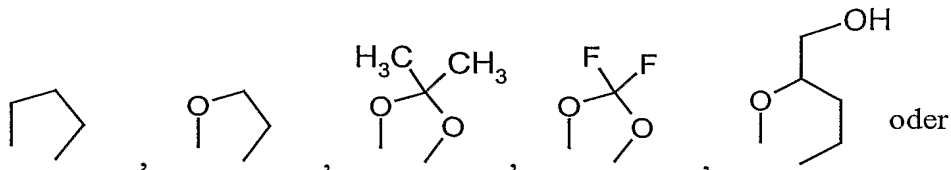
15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

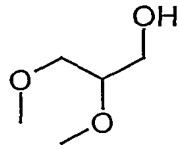
4. Verbindungen nach Anspruch 1,

20 worin

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe



25



stehen,

R³ Wasserstoff bedeutet,

5 und

R⁴ Propenyl, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste
ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy,
Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl,
10 gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Pyridyl, Phenyl,
das seinerseits wiederum durch Fluor, Cyano, Nitro, Methoxy,
Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃) oder Methoxycarbonylmethyl
(-CH₂-C(O)-O-CH₃) substituiert sein kann, Methoxycarbonyl
(-C(O)-O-CH₃), Amido (-C(O)-NH₂) oder N-Methylamido
15 (-C(O)-NH-CH₃) substituiert sein können,

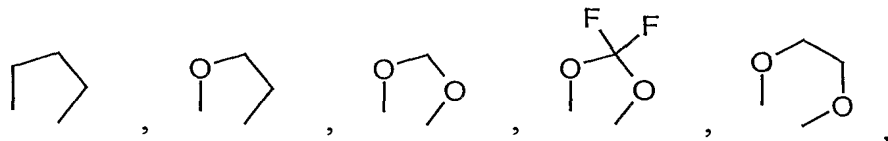
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verbindungen nach Anspruch 1,

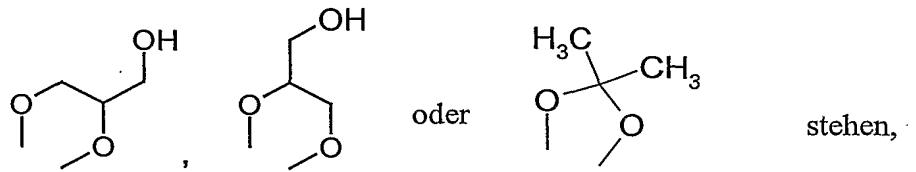
20

worin

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine
Gruppe



25



R³ Wasserstoff bedeutet,

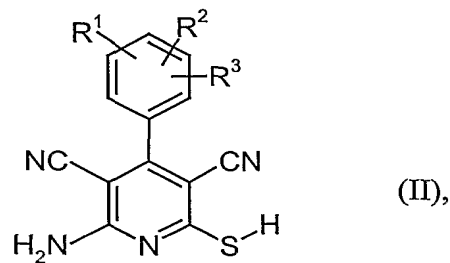
5 und

R⁴ Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Fluor, Imidazolyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Cyano, Nitro, Methoxycarbonyl (-C(O)-O-CH₃) oder Methoxycarbonylmethyl (-CH₂-C(O)-O-CH₃) substituiert ist, oder Amido (-C(O)-NH₂) substituiert sein können,

15 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

20 Verbindungen der Formel (II)



in welcher

die Reste R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)

5



in welcher

10

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

X für eine Abgangsgruppe steht,

umsetzt.

15

7. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

20

8. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

25

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

30

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.

- 5 12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, von Leberfibrose und Leberzirrhose und Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/04 C07D405/14 C07D213/85 A61K31/443 A61K31/4433
 A61K31/444 A61K31/4439 A61K31/4418 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KANDEEL, EZ-EL-DIN M. ET AL.: "The use of activated double bond systems in heterocyclic syntheses" HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS, vol. 3, no. 4, 1997, pages 371-380, XP001098754 abstract Seite 371; erster Absatz Seite 374; Verbindung 4 Seite 380; Referenzen ---	1-12
A	EP 0 285 267 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP)) 5 October 1988 (1988-10-05) page 3, line 4 page 41; examples 42-55 page 48; claim 1 --- -/--	1-5,7,8, 12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2002

Date of mailing of the international search report

03/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02998

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 12493 A (SANDOZ AG (DE)) 9 June 1994 (1994-06-09) page 44 -page 45; claim 2 page 48; claim 10 ----	1-5,7,8, 11
A	WO 99 16766 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)) 8 April 1999 (1999-04-08) abstract page 12; examples 1,3,5,6,8,9; table 1 & WPI Zusammenfassung, AN 199-255054 ----	1-5,7-9, 11,12
A	EP 0 908 458 A (DUPHAR INT RESEARCH BV (NL)) 14 April 1999 (1999-04-14) page 4, line 10 - line 12 page 13; claim 1 ----	1-5,7,8, 11
P,X	WO 02 06237 A (YAMANOUCI PHARM CO LTD (JP)) 24 January 2002 (2002-01-24) abstract Seite 64; Formel 3 page 64; example 76 Seite 65; Formel 4 page 67; examples 146,147 page 85 -page 88; claims & WPI Zusammenfassung AN 2002-179767 (23) ----	1-12
P,X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE (CH)) 30 August 2001 (2001-08-30) abstract page 6, line 20 - line 33 page 110; example 17B page 112 -page 113; examples 23,27 page 127; example 96 page 242 -page 244; claim 1 ----	1-12
P,X	WO 01 25210 A (BAYER AG (DE)) 12 April 2001 (2001-04-12) page 3, line 27 -page 4, line 2 page 43 -page 51 page 52 -page 270; examples page 271 -page 276; claim 1 page 314 -page 315; claims 13-17 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02998

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0285267	A	05-10-1988	AU	1275188 A	08-09-1988
			EP	0285267 A2	05-10-1988
			FI	880990 A	06-09-1988
			JP	1207267 A	21-08-1989
			NO	880992 A	06-09-1988
WO 9412493	A	09-06-1994	CA	2122494 A1	09-06-1994
			WO	9412493 A1	09-06-1994
			AU	665040 B2	14-12-1995
			AU	3082692 A	22-06-1994
			EP	0623129 A1	09-11-1994
			FI	943489 A	22-09-1994
			JP	7503487 T	13-04-1995
			NO	942744 A	22-07-1994
			PL	172371 B1	30-09-1997
			RU	2104277 C1	10-02-1998
			SK	88994 A3	07-06-1995
WO 9916766	A	08-04-1999	AU	9281298 A	23-04-1999
			WO	9916766 A1	08-04-1999
EP 0908458	A	14-04-1999	EP	0908458 A1	14-04-1999
			AU	733526 B2	17-05-2001
			AU	8607998 A	15-04-1999
			BR	9803497 A	02-05-2000
			CA	2247734 A1	24-03-1999
			CN	1220265 A	23-06-1999
			CZ	9803030 A3	14-04-1999
			HU	9802129 A1	28-03-2000
			JP	11302279 A	02-11-1999
			NO	984380 A	25-03-1999
			NZ	331984 A	28-02-2000
			PL	328754 A1	29-03-1999
			SK	129498 A3	13-04-1999
			TR	9801866 A1	21-04-1999
			US	6090812 A	18-07-2000
			ZA	9808749 A	26-03-1999
WO 0206237	A	24-01-2002	AU	6952901 A	30-01-2002
			WO	0206237 A1	24-01-2002
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			US	2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			BR	0014679 A	02-07-2002
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			NO	20021449 A	07-05-2002
HU 6608	1		NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D405/04 C07D405/14 C07D213/85 A61K31/443 A61K31/4433 A61K31/444 A61K31/4439 A61K31/4418 C07D417/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KANDEEL, EZ-EL-DIN M. ET AL.: "The use of activated double bond systems in heterocyclic syntheses" HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS, Bd. 3, Nr. 4, 1997, Seiten 371-380, XP001098754 Zusammenfassung Seite 371; erster Absatz Seite 374; Verbindung 4 Seite 380; Referenzen ---	1-12
A	EP 0 285 267 A (YAMANOUCI PHARMA CO LTD (JP)) 5. Oktober 1988 (1988-10-05) Seite 3, Zeile 4 Seite 41; Beispiele 42-55 Seite 48; Anspruch 1 --- -/--	1-5,7,8,12
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden ** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. August 2002		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 03/09/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 12493 A (SANDOZ AG (DE)) 9. Juni 1994 (1994-06-09) Seite 44 -Seite 45; Anspruch 2 Seite 48; Anspruch 10 -----	1-5,7,8, 11
A	WO 99 16766 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)) 8. April 1999 (1999-04-08) Zusammenfassung Seite 12; Beispiele 1,3,5,6,8,9; Tabelle 1 & WPI Zusammenfassung, AN 199-255054 -----	1-5,7-9, 11,12
A	EP 0 908 458 A (DUPHAR INT RESEARCH BV (NL)) 14. April 1999 (1999-04-14) Seite 4, Zeile 10 - Zeile 12 Seite 13; Anspruch 1 -----	1-5,7,8, 11
P,X	WO 02 06237 A (YAMANOUCI PHARM CO LTD (JP)) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Zusammenfassung Seite 64; Formel 3 Seite 64; Beispiel 76 Seite 65; Formel 4 Seite 67; Beispiele 146,147 Seite 85 -Seite 88; Ansprüche & WPI Zusammenfassung AN 2002-179767 (23) -----	1-12
P,X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE (CH)) 30. August 2001 (2001-08-30) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 20 - Zeile 33 Seite 110; Beispiel 17B Seite 112 -Seite 113; Beispiele 23,27 Seite 127; Beispiel 96 Seite 242 -Seite 244; Anspruch 1 -----	1-12
P,X	WO 01 25210 A (BAYER AG (DE)) 12. April 2001 (2001-04-12) Seite 3, Zeile 27 -Seite 4, Zeile 2 Seite 43 -Seite 51 Seite 52 -Seite 270; Beispiele Seite 271 -Seite 276; Anspruch 1 Seite 314 -Seite 315; Ansprüche 13-17 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0285267	A	05-10-1988	AU	1275188 A	08-09-1988
			EP	0285267 A2	05-10-1988
			FI	880990 A	06-09-1988
			JP	1207267 A	21-08-1989
			NO	880992 A	06-09-1988
WO 9412493	A	09-06-1994	CA	2122494 A1	09-06-1994
			WO	9412493 A1	09-06-1994
			AU	665040 B2	14-12-1995
			AU	3082692 A	22-06-1994
			EP	0623129 A1	09-11-1994
			FI	943489 A	22-09-1994
			JP	7503487 T	13-04-1995
			NO	942744 A	22-07-1994
			PL	172371 B1	30-09-1997
			RU	2104277 C1	10-02-1998
			SK	88994 A3	07-06-1995
WO 9916766	A	08-04-1999	AU	9281298 A	23-04-1999
			WO	9916766 A1	08-04-1999
EP 0908458	A	14-04-1999	EP	0908458 A1	14-04-1999
			AU	733526 B2	17-05-2001
			AU	8607998 A	15-04-1999
			BR	9803497 A	02-05-2000
			CA	2247734 A1	24-03-1999
			CN	1220265 A	23-06-1999
			CZ	9803030 A3	14-04-1999
			HU	9802129 A1	28-03-2000
			JP	11302279 A	02-11-1999
			NO	984380 A	25-03-1999
			NZ	331984 A	28-02-2000
			PL	328754 A1	29-03-1999
			SK	129498 A3	13-04-1999
			TR	9801866 A1	21-04-1999
US	6090812 A	18-07-2000			
ZA	9808749 A	26-03-1999			
WO 0206237	A	24-01-2002	AU	6952901 A	30-01-2002
			WO	0206237 A1	24-01-2002
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			US	2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			BR	0014679 A	02-07-2002
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			NO	20021449 A	07-05-2002
HU 6608	1		KEINE		

(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
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/079196 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 405/04, 213/85 Mitsuyuki [JP/DE]; Mozartstrasse 31, 40667 Meerbusch (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03303 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 25. März 2002 (25.03.2002) (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 15 945.5 30. März 2001 (30.03.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). VAUPEL, Andrea [DE/CH]; Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). DIEDRICHS, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstrasse 12, 42103 Wuppertal (DE). KRAHN, Thomas [DE/DE]; Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). SHIMADA,
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

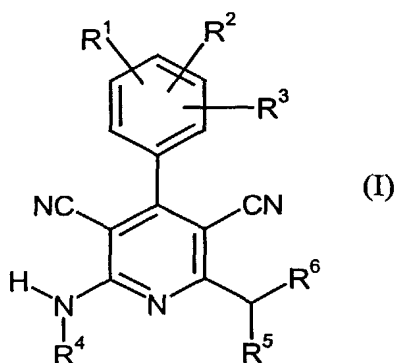
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-CARBA-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINES AND THE USE OF THE SAME AS SELECTIVE LIGANDS OF THE ADENOSINE RECEPTOR

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-CARBA-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR SELEKTIVE LIGANDEN

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), a method for the production thereof and the use of the same as pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.



WO 02/079196 A1



SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

SUBSTITUIERTE 2-CARBA-3, 5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR SELEKTIVE LIGANDEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Carba-3,5-dicyano-4-aryl-6-amino-
5 pyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit
zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit
begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschieden-
10 sten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP)
und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle frei-
gesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen
15 als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im
Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin er-
höht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw.
20 hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Throm-
bozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert.
Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotrans-
mittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffe-
nen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit
unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoff-
wechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt
sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-

- 2 -

Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druck-

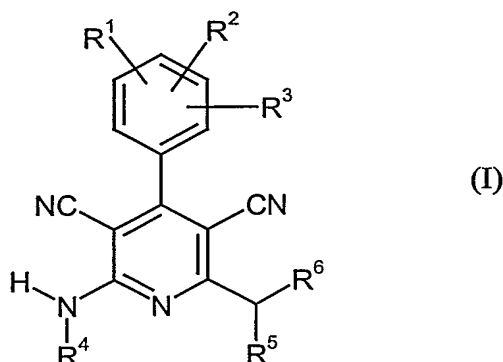
schrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen
5 Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential
10 therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applika-
15 tion nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen
20 aufzufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

- 4 -

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

- 5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein
- 10 kann,
(C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy, Amino oder
- 15 Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^7 bedeuten,

worin

- 20 R^7 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach durch, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

25

oder

5 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

10 R^4 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges gesättigtes oder partiell ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

15 R^5 (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy, die ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, oder (C₂-C₄)-Alkenyl bedeutet,

25 R^6 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, -CO-O-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder -CO-O-R⁸ bedeutet,

30

worin

5 R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

10 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein
15 kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermäßen
25 betrifft die vorliegende Erfindung auch die Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

30 Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfon-

säure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

5 Als 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 Amininen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-
10 piperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-
15 Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen.
20 Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

30

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit
5 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl,
10 Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₂-C₄)-Alkynyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.
15

(C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy bzw. (C₁-C₄)-Alkoxy steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter
20 Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy.

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft
25 ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

(C₁-C₄)-Alkanoyloxy steht im Allgemeinen für einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes
30 Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy und i-Butyroxy.

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Iso-
5 propylamino, 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.

10 (C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

15 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

20 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzo-kondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist.
25 Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothieryl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer
30 Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der

Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.

5 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder
10 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20 R^1 und R^2 unabhängig voneinander, Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Nitro oder -NH-C(O)-CH₃ bedeuten

oder

25

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- stehen,

R^3 Wasserstoff bedeutet,

30

- R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, oder Cyclopropyl bedeutet,
- 5 R⁵ (C₁-C₄)-Alkyl, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein kann, oder (C₂-C₄)-Alkenyl bedeutet
- und
- 10 R⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl bedeutet
- oder
- 15 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3 bis 7 gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann,
- und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.
- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),
- worin
- 25 R¹ Wasserstoff, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, -O-C(O)-CH₃ oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder -NH-C(O)-CH₃ bedeutet,
- 30 R² Wasserstoff bedeutet

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe
-O-CH₂-O- stehen,

5

R³ Wasserstoff bedeutet,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkyl-
reste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-
10 Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl
bedeutet,

R⁵ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkylreste ihrerseits
ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyclopropyl, Phenyl, das
15 seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder Methoxy substituiert sein kann,
Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein können, Ethenyl, Propenyl oder
Butenyl bedeutet

und

20

R⁶ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Methoxycarbonyl, Ethoxy-
carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl oder
Isobutoxycarbonyl bedeutet

25

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
Cyclopropyl-, Cyclobutyl, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden

30

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind, die sich in para- und meta-Position zur Anknüpfungsstelle des Pyridinrings befinden, und für eine Gruppe -O-CH₂-O- stehen.

5

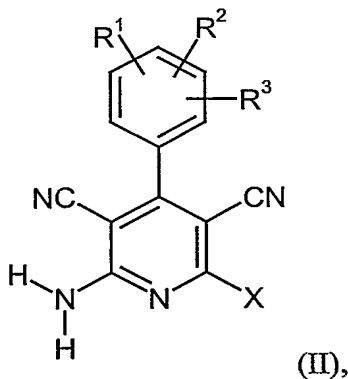
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

15



in welcher

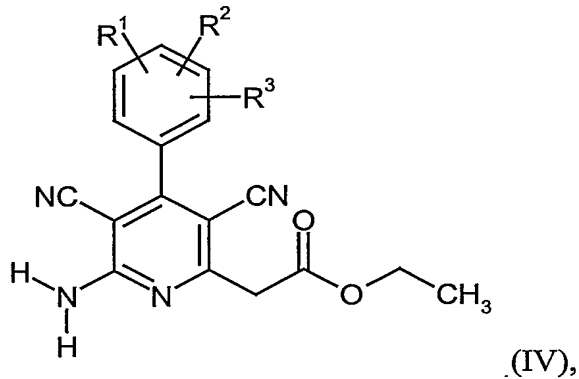
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und X für eine geeignete
20 Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Methylthio oder Phenylthio
steht,

zunächst mit Malonsäureamidethylester (III)

25



zu Verbindungen der Formel (IV)



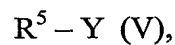
5 in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

10

und dann mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

15

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat und Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Jod steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

20

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben und R^6 für einen Rest $-C(O)-O-C_2H_5$ steht,

25

und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VI)



5 in welchen R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

in welcher

10

R^6 für einen Rest $-C(O)-O-R^8$ steht und R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

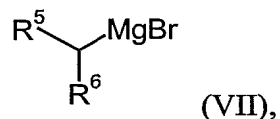
oder

15

[B] Verbindungen der Formel (II)

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators mit Grignard-
verbindungen der Formel (VII)

20



in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

25

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

in welcher

- 16 -

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und R^4 für Wasserstoff steht,

und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VIII)

5



in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung und Y' die Bedeutung von Y hat,

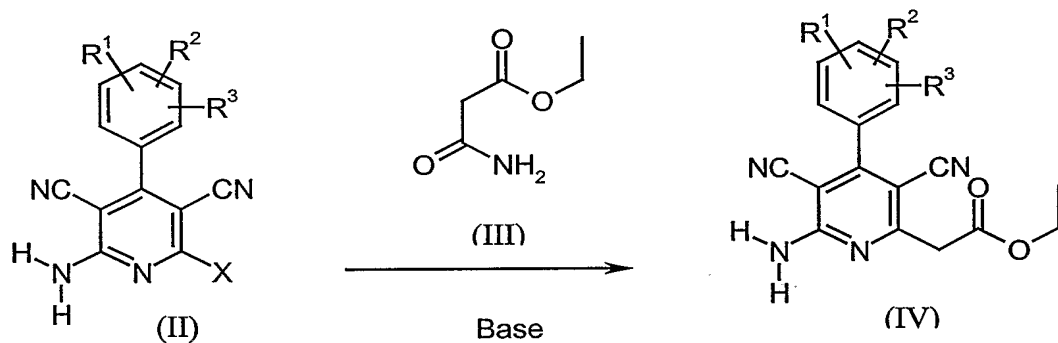
10

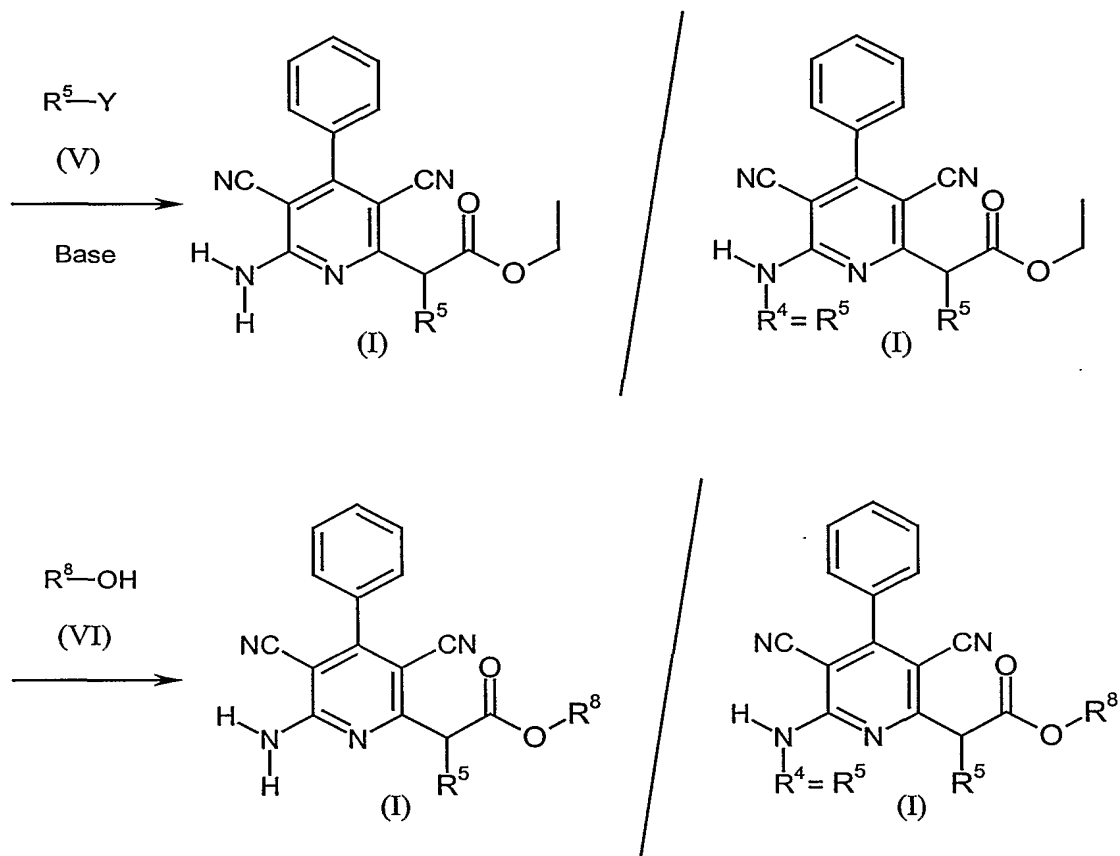
umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

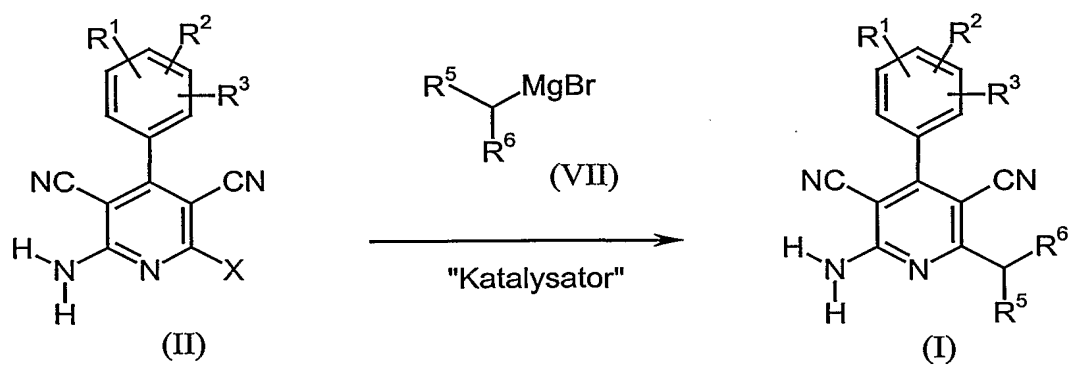
15

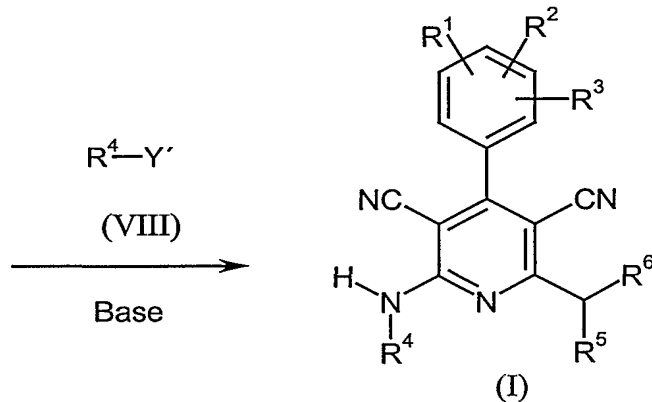
[A]





[B]





Für den ersten Verfahrensschritt [A]: (II) + (III) → (IV) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali-carbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogen-carbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 mol Base zu 1 mol der Verbindung (II) eingesetzt werden.

- 5 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+80^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+60^{\circ}\text{C}$.

- 10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einem Überschuss an Verbindung (III), bevorzugt in einem Verhältnis von 1,5 bis 8 mol der Verbindung (III) zu 1 mol der Verbindung (II).

- 20 Im zweiten Verfahrensschritt [A]: $(\text{IV}) + (\text{V}) \rightarrow (\text{I})$ kann unter den Reaktionsbedingungen gegebenenfalls ein Produktgemisch entstehen, wobei neben dem Kohlenstoffatom in α -Position zur Esterfunktion auch das Stickstoffatom der Aminopyridineinheit alkyliert wird. Auf diese Weise werden Verbindungen der Formel (I) erhalten, in welcher der Substituent R^4 entweder für Wasserstoff steht oder die Bedeutung von R^5 hat. Die verschiedenen Produkte können chromatographisch getrennt werden.

- 25 Als Lösungsmittel für diese Reaktion eignen sich organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan,
30 chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder

Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali-carbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogen-carbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (IV) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 mol Base zu 1 mol der Verbindung (IV) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+80^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuss an Verbindung (V), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 mol der Verbindung (V) zu 1 mol der Verbindung (IV).

Für den gegebenenfalls erfolgenden dritten Verfahrensschritt [A]: (I) + (VI) \rightarrow (I) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktions-

bedingungen inert sind. Bevorzugt wird in einem Überschuss an Alkohol (VI) als Lösungsmittel gearbeitet.

5 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+30^{\circ}\text{C}$ bis $+80^{\circ}\text{C}$.

10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einem großen Überschuss an Verbindung (VI), die gleichzeitig als Lösungsmittel der Reaktion dient.

15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in Gegenwart eines basischen Katalysators. Als basische Katalysatoren eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) selbst. Weiterhin eignen sich als basische Katalysatoren
20 basische Reduktionsmittel wie z.B. Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid. Bevorzugt sind Natriumborhydrid, Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.
25

Für den ersten Verfahrensschritt [B]: $(\text{II}) + (\text{VII}) \rightarrow (\text{I})$ eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder
30 Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlor-

ethan oder andere Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Diethylether oder Tetrahydrofuran.

- 5 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+60^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+40^{\circ}\text{C}$ bis $+60^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10

Als Katalysator können Nickel(II)-Komplexe wie z.B. 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan-dichlornickel(II) oder Bis(triphenylphosphin)dichlornickel(II) verwendet werden (siehe Chemistry Letters 1447-1450 (1979)). Der Katalysator wird in einem Verhältnis von 0,001 bis 0,1 mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 0,03 bis 0,1 mol Katalysator zu 1 mol der Verbindung (II) eingesetzt.

15

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuß an Verbindung (VII), bevorzugt in einem Verhältnis von 2 bis 8 mol der Verbindung (VII), besonders bevorzugt in einem Verhältnis von 2 bis 4 mol der Verbindung (VII) zu 1 mol der Verbindung (II).

20

Für den gegebenenfalls erfolgenden zweiten Verfahrensschritt [B]: (I) + (VIII) \rightarrow (I) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methyläthylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäure-butylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid

25

30

(DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

5 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali-
carbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogen-
carbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-
bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindun-
gen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin,
10 oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen
Formel (IV) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 mol, bevorzugt in einem
Verhältnis von 1 bis 5 mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 mol Base
15 zu 1 mol der Verbindung (I) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis
 $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis
20 $+80^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt
werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normal-
druck.

25 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem
Überschuss an Verbindung (VIII), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 Mol der
Verbindung (VIII) zu 1 mol der Verbindung (I).

Die Verbindungen der Formel (II) sind dem Fachmann bekannt oder können in
30 Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise
J.M. Quintela, J.L. Soto, *Anales de Quimica* 79, 368-372 (1983)].

Die Verbindungen der Formel (III), (V), (VI) und (VIII) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

5 Die Verbindungen der Formel (VII) sind dem Fachmann bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise Organikum, 18. ber. Ausg., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1990, Seite 499].

10 Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

15 Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

20 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

25 Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

30 Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

15

Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich insbesondere durch ihre Wirkung als selektive Liganden an A1-Adenosinrezeptoren erklären.

20

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosinrezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosinrezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

25

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

30

Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in den transfizierten Zellen, die spezifisch nur einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A1-Agonisten

(Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) wird dabei eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes festgestellt, unter Bedingungen bei denen die intrazelluläre cAMP Konzentration durch Stimulation der Adenylatzyklase deutlich erhöht würde. Im Falle von A1-Antagonisten wird dagegen ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach vergleichbarer Vorstimulation der Adenylatzyklase plus Stimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen beobachtet.

So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, Schmerzzuständen sowie zur Wundheilung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal, wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5

bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiemittel.

10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und
15 Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten auch allgemein übliche Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin
20 mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1 000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur
25 Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.

In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu
30

welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die
5 Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung**

5 Langendorff-Herz der Ratte:

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende
10 Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden
15 Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

II. Nachweis der Rezeptorselektivität**a) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität**

20

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem kon-
25 ventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung
30 NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt

(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine
10 zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden
15 die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine
20 antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

25 **b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität**

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-
30 Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test wird

mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50% aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

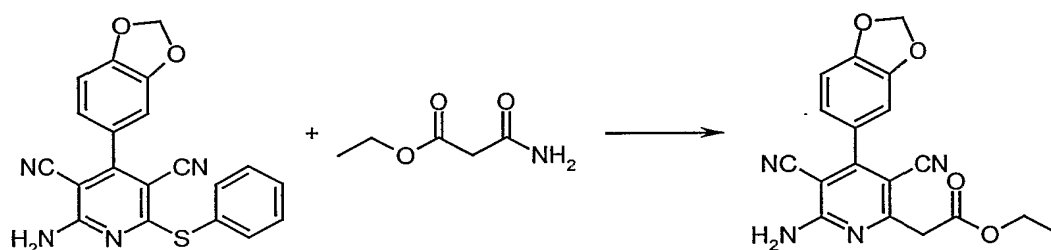
B. Ausführungsbeispiele

Verwendete Abkürzungen:

Äq.	Äquivalente
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	<u>der Theorie</u>
HPLC	<u>Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie</u>
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP	reversed phase
THF	Tetrahydrofuran
i. V.	im Vakuum

Beispiel 1**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-ethylester**

5

Stufe 1**[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-essigsäureethylester**

10

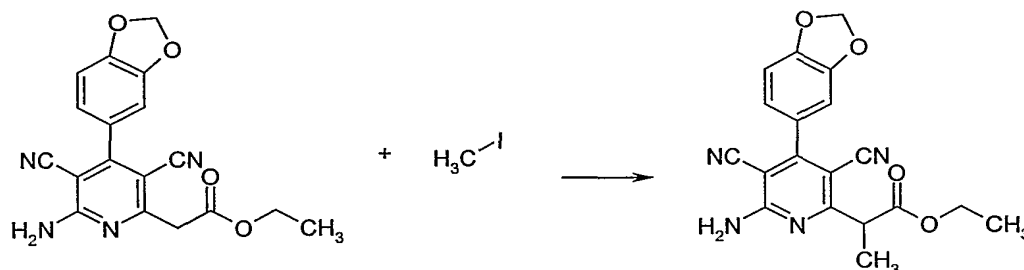
2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(phenylsulfanyl)-3,5-dicyano-pyridin (5,00 g, 13,43 mmol) [Herstellung analog zu J.M. Quintela, J.L. Soto, Anales de Quimica 79, 368-372 (1983)] wird mit Malonsäureamidethylester (4,23 g, 23,22 mmol) in absolutem DMF (30 ml) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von Kalium-tert-butylat (3,01 g, 26,85 mmol) wird die Lösung für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in Wasser (300 ml) gegeben. Dann wird dreimal mit Essigsäureethylester (je 300 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und auf ca. 100 ml eingengt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt.

20 Ausbeute: 3,5 g (74 % d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.20 (t, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.01 – 7.17 (m, 3H), 8.00 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 350,33 gef. 351,166

25

Stufe 2**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäureethylester**

[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-essigsäureethylester (Stufe 1) (2,00 g, 5,71 mmol) wird in 40 ml DMF vorgelegt. Es wird Natriumhydrid (0,37 g, 9,19 mmol) zugegeben und für 45 Minuten gerührt. Anschließend wird

10

Methyliodid (0,40 ml, 6,39 mmol) zugegeben, wobei sich die gelbe Reaktionslösung orange färbt. Nach fünf Stunden werden weitere 0,2 ml Methyliodid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in Wasser (50 ml) gegeben, wobei eine Emulsion entsteht. Es wird dreimal mit Ether extrahiert. Die

15

vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Gemisch wird mittels RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten chromatographiert. Das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 0,58 g (28 % d.Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (t, 3H), 1.44 (d, 3H), 4.05 – 4.16 (m, 3H),

20

6.16 (s, 2H), 7.02 – 7.19 (m, 3H), 7.93 (bs, 2H).

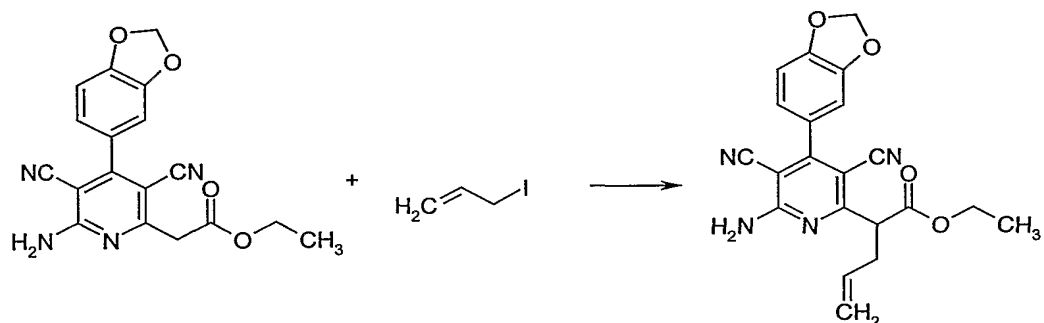
ESI (positiv) ber. 364,36 gef. 364,997

Die entsprechenden Ethyl- bzw. Allyl-substituierten Verbindungen aus Beispiel 2 und 3 werden analog hergestellt:

25

Beispiel 2**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-pent-4-ensäure-ethylester**

5



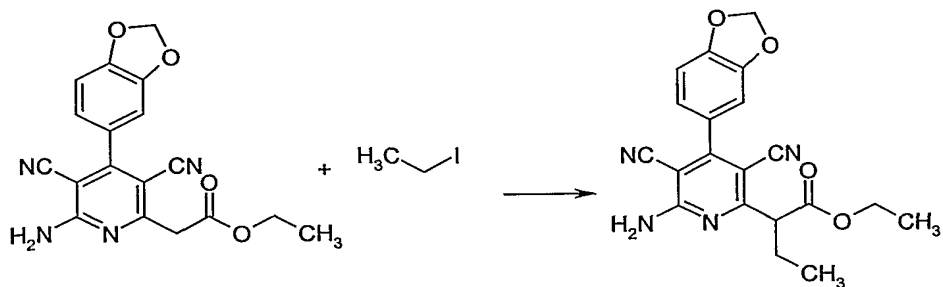
1 Äq. Allylbromid, 1.1 Äq. Natriumhydrid

Ausbeute: 71 % d.Th.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.11 – 1.18 (t, 3H), 2.59 – 2.84 (m, 2H), 4.06 – 4.16 (m, 3H), 5.00 – 5.09 (m, 2H), 5.72 – 5.85 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.00 – 7.18 (m, 3H), 8.00 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 390,4 gef. $[\text{M}+\text{H}]$ 391,1

15

Beispiel 3**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-buttersäure-ethylester**

20

- 36 -

1,12 Äq. Ethyliodid, 1,61 Äq. Natriumhydrid.

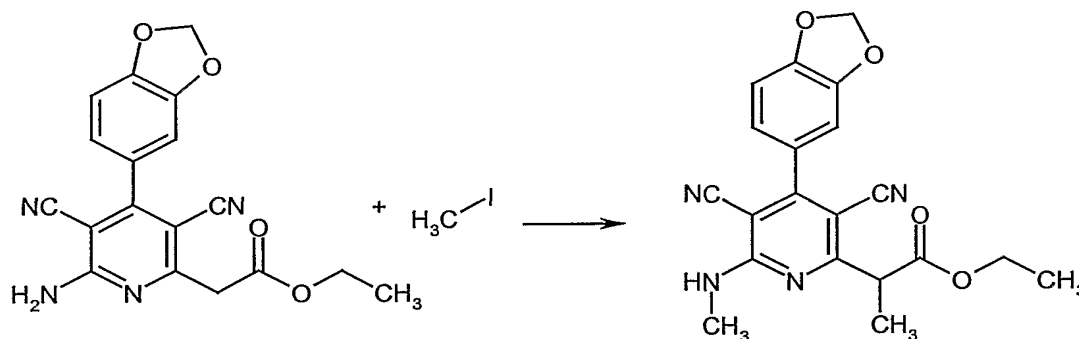
Ausbeute: 37 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.88 (t, 2H), 1.81 – 2.15 (m, 2H), 3.63 (s, 3H),
3.92 – 3.99 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.02 – 7.20 (m, 3H), 7.98 (bs, 2H).

5 ESI (positiv) ber. 364,36 gef. 364,978

Beispiel 4

10 **2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-methylamino-2-pyridinyl]-propion-
säureethylester**



15 Die Verbindung entsteht bei der Umsetzung nach Beispiel 1, Stufe 2 und wird aus dem Rohgemisch heraus isoliert, indem das Gemisch mittels RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten chromatographiert wird. Das Produkt fällt als farb-
loser Feststoff an.

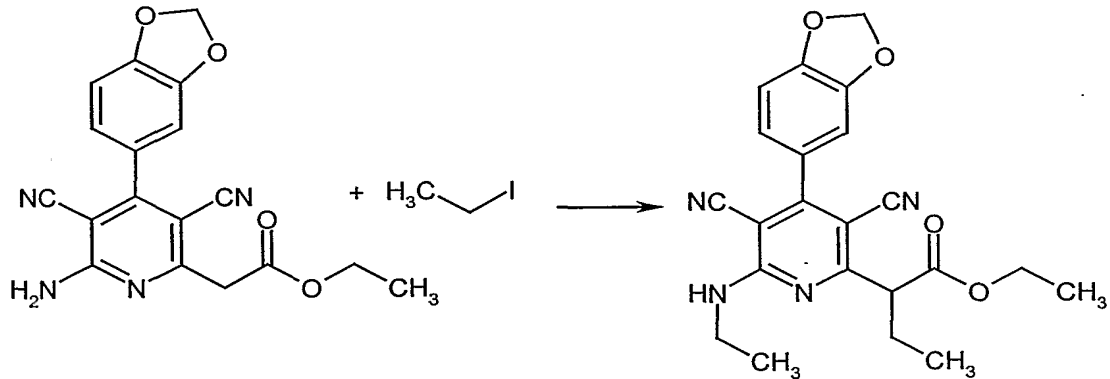
Ausbeute: 1,1 g (51 % d.Th.).

ESI (positiv) ber. 378,39 gef. 378,3

20

Beispiel 5**2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-ethylamino-2-pyridinyl]-buttersäure-ethylester**

5



Die Verbindung entsteht bei der Umsetzung nach Beispiel 4 und wird aus dem Rohgemisch heraus isoliert, indem das Gemisch mittels RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten chromatographiert wird.

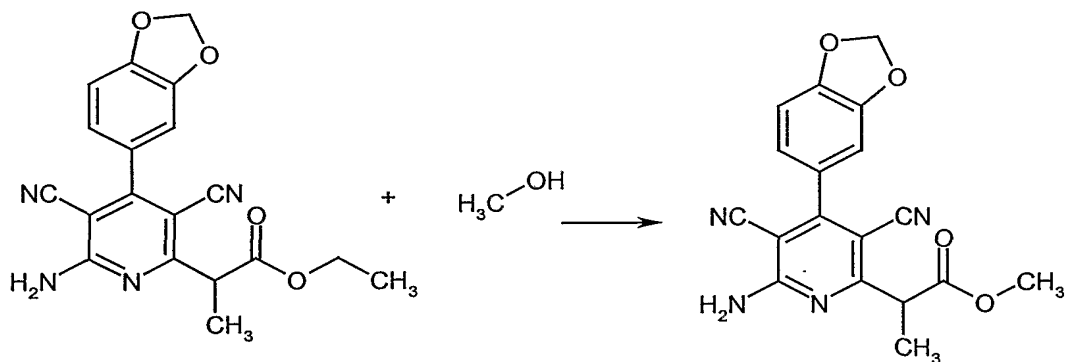
10

Ausbeute: 13 % d.Th.

ESI (positiv) ber. 392,413 gef. [M+H] 393,2

Beispiel 6**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäuremethylester**

5



2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäureethyl-
 ester (aus Beispiel 1) (50 mg, 0,137 mmol) wird in Methanol (2 ml) mit einer
 10 katalytischen Menge Natriumborhydrid für 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es
 werden 1N Salzsäure und gesättigte Kochsalzlösung zugegeben. Die wässrige Phasen
 werden zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen
 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt.
 Die Isolierung des Produkts erfolgt mittels RP-HPLC (Kromasilsäule 250 * 20 mm,
 15 C18, 10 µm; Acetonitril/Wasser-Gradient: 3 Minuten 10 %, dann innerhalb 30
 Minuten auf 80 %, Flussrate: 25 ml*min⁻¹).

Ausbeute: 24 mg (50 % d.Th.).

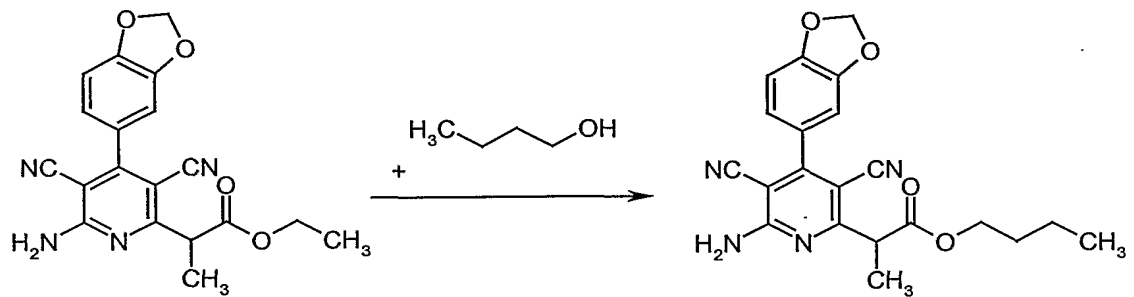
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (d, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.16 (q, 1H), 6.16 (s,
 20 2H), 7.07 – 7.20 (m, 3H), 7.98 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 350,33 gef. [M+H] 351,139

Die im Folgenden beschriebenen Beispielverbindungen 7 bis 9 werden analog zu
 Beispiel 6 hergestellt, wobei Methanol gegen den entsprechenden Alkohol als
 25 Lösungsmittel ausgetauscht wird:

Beispiel 7

5 **2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-butylester**



Ausbeute: 47 % d.Th.

10

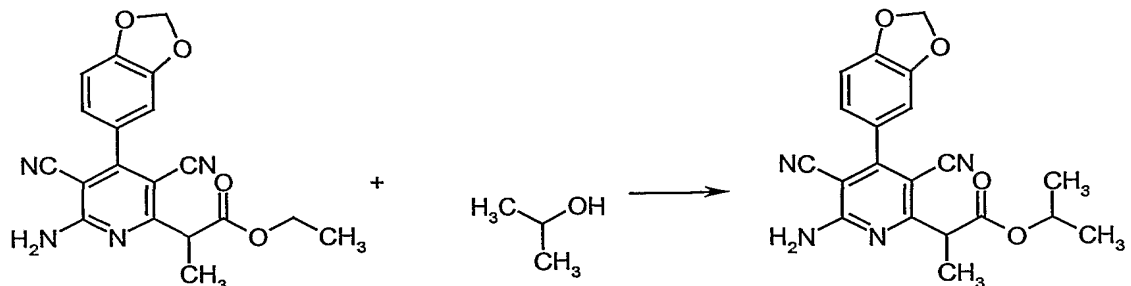
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.42$ (d, 3H), 1.52 – 1.77 (m, 2H), 1.88 – 2.05 (m, 2H), 2.20 – 2.30 (m, 2H), 4.11 (q, 1H), 4.87 – 4.97 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.03 – 7.19 (m, 3H), 7.97 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 390,4 gef. $[\text{M}+\text{H}]$ 391,284

15

Beispiel 8

20 **2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-isopropylester**

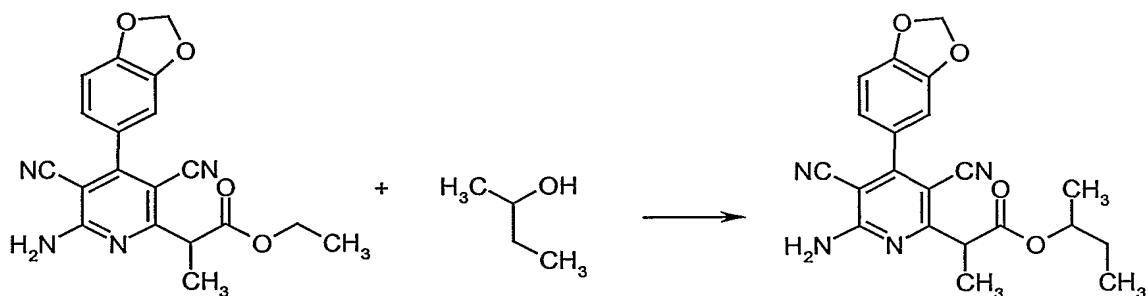


Ausbeute: 21 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (dd, 6H), 1.42 (d, 3H), 4.08 (q, 1H), 4.92 – 4.96 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.02 – 7.18 (m, 3H), 7.95 (bs, 2H).
ESI (positiv) ber. 378,39 gef. [M+H] 379,26

Beispiel 9

10 **2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-methylamino-2-pyridinyl]-propion-
säureisobutylester**

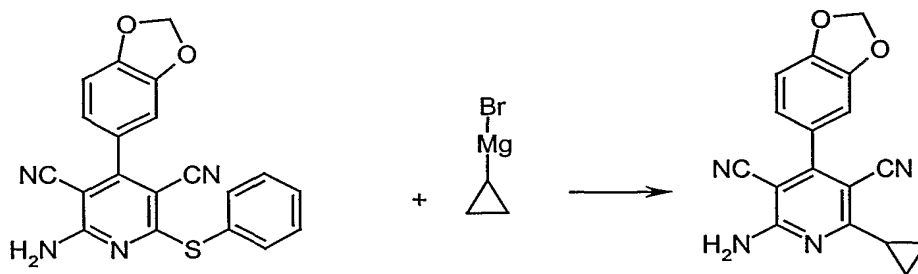


15 Ausbeute: 20 % d.Th.
ESI (positiv) ber. 392,41 gef. 392

Beispiel 10

20 **2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-cyclopropyl-3,5-dicyano-pyridin**

- 41 -



Unter Argonatmosphäre wird 2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(phenylsulfanyl)-
 3,5-dicyano-pyridin [Herstellung analog zu J.M. Quintela, J.L. Soto, Anales de
 Quimica 79, 368-372 (1983)] (100 mg, 0,27 mmol) in absolutem THF (3 ml) gelöst.
 5 Es wird 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan-dichlornickel(II) (4,4 mg, 0,008 mmol)
 zugegeben, wobei sich die Lösung rosa färbt. Beim langsamen Zutropfen des
 Cyclopropylmagnesiumbromids (1M Lösung in THF; 0,644 ml, 0,644 mmol) ist ein
 deutlicher Farbumschlag zu braunrot zu erkennen. Die Lösung wird für 3 Stunden
 auf 50°C erhitzt. Schon nach ca. 5 Minuten wird die Lösung grün. Es wird 1N Salz-
 10 säure (1 ml) zugegeben und anschließend mit Diethylether verdünnt. Festes Natrium-
 carbonat sowie Wasser werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die
 organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die
 Mischung wird mittels Kieselgelsäulenchromatographie (Toluol:Ethylacetat = 2:1)
 getrennt.

15 Ausbeute: 15 mg (18 % d.Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ =1.07 – 1.17 (m, 4H), 2.18 – 2.50 (m, 1H), 6.15
 (s, 2H), 7.01 – 7.16 (m, 3H), 7.71 (bs, 2H).

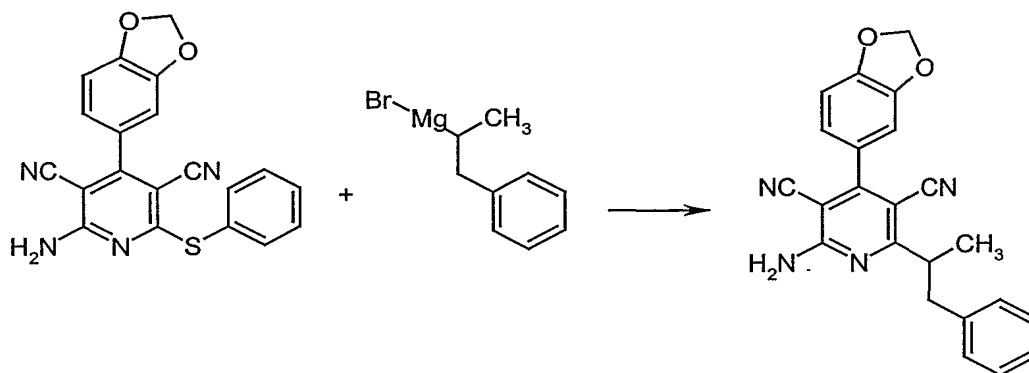
ESI (positiv) ber. 304,31 gef. [M+H] 305,2

20

Die im Folgenden beschriebenen Beispielverbindungen 11 und 12 werden analog zu
 Beispiel 10 hergestellt:

Beispiel 11**2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-6-(1-methyl-2-phenylethyl)-pyridin**

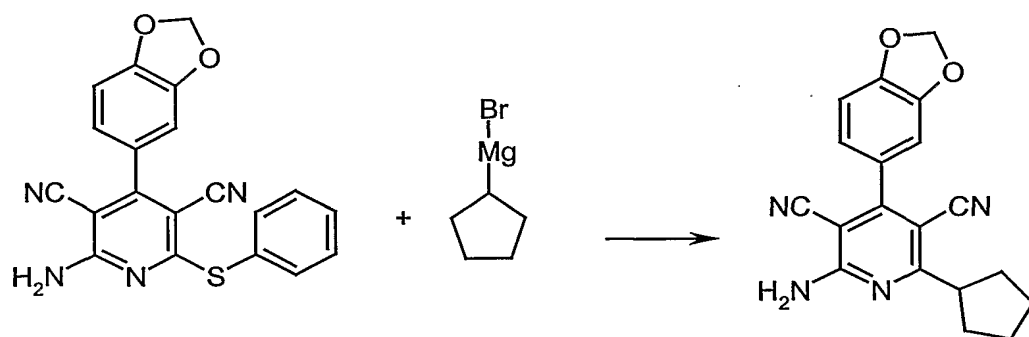
5



Ausbeute: 43 % d.Th.

ESI (positiv) ber. 382,421 gef. [M+H] 383

10

Beispiel 12**2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(cyclopentyl)-3,5-dicyano-pyridin**

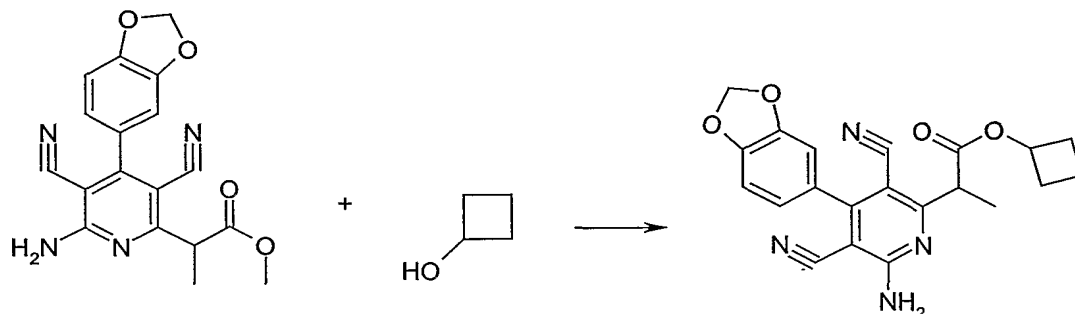
15

Ausbeute: 27 % d.Th.

ESI (positiv) ber. 332,361 gef. [M+H] 333,1

Beispiel 13**2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäure-cyclobutylester**

5



2-[6-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäuremethylester (aus Beispiel 6) (100 mg, 0,29 mmol) wird in Cyclobutanol (5 ml) mit einer
 10 katalytischen Menge Natriumhydrid für 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Isolierung des Produkts erfolgt mittels RP-HPLC (Kromasilsäule 250 * 20 mm, C18, 10 µm; Acetonitril/Wasser-Gradient: 3 Minuten 10 %, dann innerhalb 30 Minuten auf 80 %, Flussrate: 25 ml*min⁻¹).

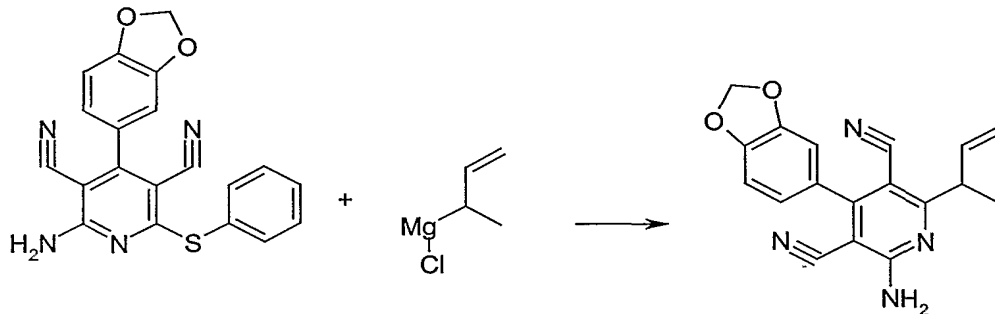
Ausbeute: 52 mg (46 % d.Th.).

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (d, 3H), 1.5 - 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 4.15 (q, 1H), 4.9 (q, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.05 - 7.20 (m, 3H), 7.9 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 390 gef. [M+H] 391

Beispiel 14**2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(1-methyl-2-propenyl)-3,5-pyridindicarbonitril**

5



Herstellung analog zu Beispiel 10.

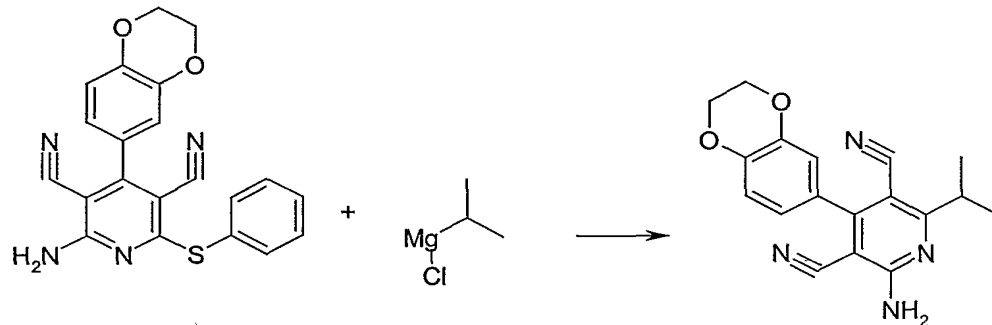
10

Ausbeute: 74.6 mg (29 % d.Th.).

 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.4 (d, 3H), 3.9 (q, 1H), 5.1 (m, 2H), 6.0 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.0 – 7.20 (m, 3H), 7.9 (bs, 2H).ESI (positiv) ber. 318 gef. $[\text{M}+\text{H}]$ 319

Beispiel 15**2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-isopropyl-3,5-pyridindicarbonylnitril**

5



Herstellung analog zu Beispiel 10.

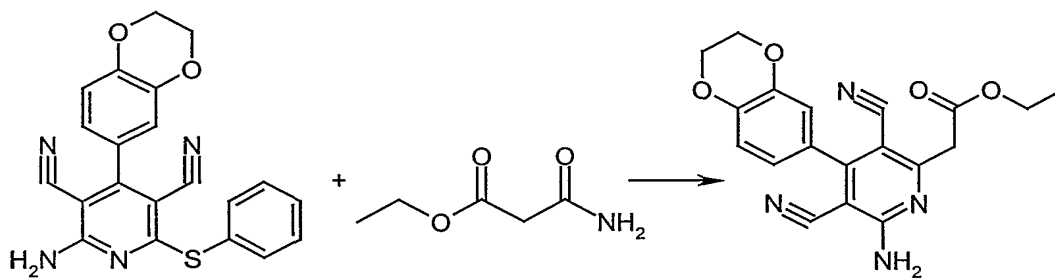
10 Ausbeute: 64 mg (25 % d.Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.25 (d, 6H), 4.0 (q, 1H), 4.35 (s, 4H), 7.0 (m, 3H), 7.8 (bs, 2H).

ESI (positiv) ber. 320 gef. $[\text{M}+\text{H}]$ 32115 **Beispiel 4****Stufe 1****[6-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-essigsäureethylester**

20

- 46 -

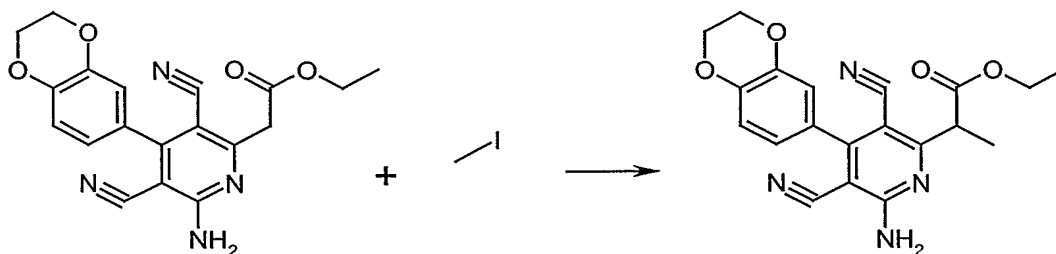


Herstellung analog zu Beispiel 1, Stufe 1.

- 5 Ausbeute: 462 mg (49 % d.Th.).
ESI (positiv) ber. 364 gef. [M+H] 365

Stufe 2

- 10 **2-[6-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-3,5-dicyano-2-pyridinyl]-propionsäureethylester**

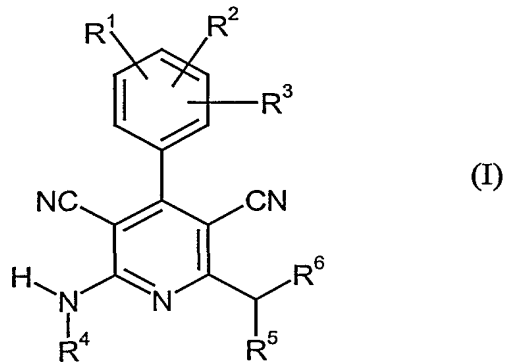


Herstellung analog zu Beispiel 1, Stufe 2.

- 15 Ausbeute: 258 mg (56 % d.Th.).
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.15 (tr, 3H), 1.45 (d, 6H), 4.05 (q, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.35 (s, 4H), 7.0 (m, 3H), 7.9 (bs, 2H).
ESI (positiv) ber. 378 gef. [M+H] 379

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

10

15

20

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^7 bedeuten,

worin

25

R^7 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl,

das bis zu dreifach durch, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

5

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

10

R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges gesättigtes oder partiell ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

15

20

R⁵ (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy, die ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, oder (C₂-C₄)-Alkenyl bedeutet,

25

30

5 R^6 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, -CO-O-R⁸, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert sein können, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder -CO-O-R⁸ bedeutet,

10 worin

R^8 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

20 R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1

30 worin

R¹ und R² unabhängig voneinander, Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Nitro oder -NH-C(O)-CH₃ bedeuten

5

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- stehen,

10

R³ Wasserstoff bedeutet,

R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, oder Cyclopropyl bedeutet,

15

R⁵ (C₁-C₄)-Alkyl, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein kann, oder (C₂-C₄)-Alkenyl bedeutet

20

und

R⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl bedeutet

25

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3 bis 7 gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Ring bilden, der ein Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann

30

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2

5 worin

R¹ Wasserstoff, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, -O-C(O)-CH₃ oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder -NH-C(O)-CH₃ bedeutet,

10

R² Wasserstoff bedeutet

15 oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe -O-CH₂-O- stehen,

20 R³ Wasserstoff bedeutet,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet,

25

R⁵ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, wobei die Alkylreste ihrerseits ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Cyclopropyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor, Trifluormethyl oder Methoxy substituiert sein kann, Pyridyl, Furyl oder Thienyl substituiert sein können, Ethenyl, Propenyl oder Butenyl bedeutet

30

und

5 R^6 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl bedeutet

oder

10 R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden

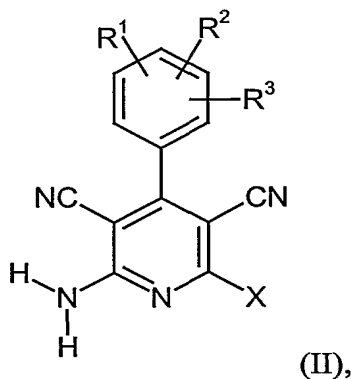
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

20



in welcher

25

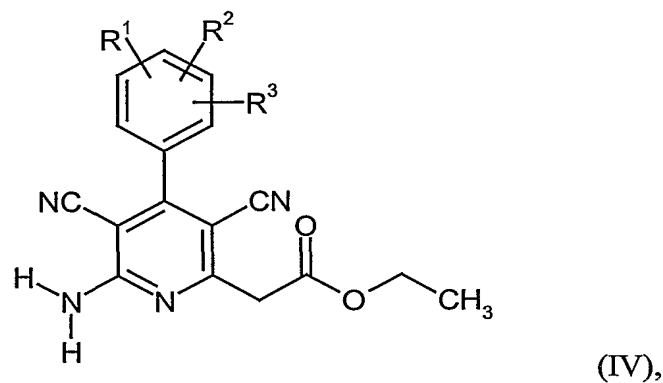
R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Abgangsgruppe steht,

zunächst mit Malonsäureamidethylester (III)



5

zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

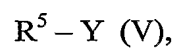
10

R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

15

und dann mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

20

R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und Y für eine Abgangsgruppe steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

25

in welcher

- 54 -

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
und R^6 für einen Rest $-C(O)-O-C_2H_5$ steht,

5 und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VI)



in welchen R^8 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

10

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

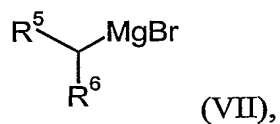
in welcher

15 R^6 für einen Rest $-C(O)-O-R^8$ steht und R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^8 die
in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

20 [B] Verbindungen der Formel (II)

mit Grignardverbindungen der Formel (VII)



25 in welcher

R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

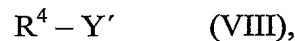
30

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
und R^4 für Wasserstoff steht,

5

und gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der Formel (VIII)



10

in welcher

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung und Y' für eine
Abgangsgruppe steht,

15

umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 20 6. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 25 Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D405/04 C07D213/85

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 705 820 A (BAYER AG) 10 April 1996 (1996-04-10) the whole document ---	1-8
A	EP 0 282 904 A (BOEHRINGER BIOCHEMIA SRL) 21 September 1988 (1988-09-21) the whole document ---	1-8
A	WO 99 19302 A (CERMOL SA ;STATKOW PIERRE (CH); STRAUMANN DANIELLE (CH); CHATTERJE) 22 April 1999 (1999-04-22) the whole document ---	1-8
A	WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ;RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31 July 1997 (1997-07-31) the whole document ---	1-8
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

01/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03303

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document ----	1-8
P,A	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03303

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0705820	A	10-04-1996	DE 4430638 A1	07-03-1996
			AU 697552 B2	08-10-1998
			AU 3020595 A	14-03-1996
			CN 1127114 A	24-07-1996
			CZ 9502198 A3	13-03-1996
			EE 9500059 A	15-04-1996
			EP 0705820 A1	10-04-1996
			FI 954007 A	01-03-1996
			HU 74618 A2	28-01-1997
			IL 115072 A	31-12-1999
			JP 8067670 A	12-03-1996
			NO 953367 A	01-03-1996
			NZ 272851 A	27-07-1997
			PL 310145 A1	04-03-1996
			RU 2154635 C2	20-08-2000
			SK 106595 A3	08-01-1997
			TW 419464 B	21-01-2001
			US 5670525 A	23-09-1997
			ZA 9507187 A	17-04-1996
EP 0282904	A	21-09-1988	IT 1204948 B	10-03-1989
			AT 79870 T	15-09-1992
			DE 3873939 D1	01-10-1992
			EP 0282904 A2	21-09-1988
			JP 63243073 A	07-10-1988
			US 4918087 A	17-04-1990
WO 9919302	A	22-04-1999	CH 692199 A5	15-03-2002
			AU 747150 B2	09-05-2002
			AU 9277198 A	03-05-1999
			CA 2306789 A1	22-04-1999
			EP 1023267 A1	02-08-2000
			WO 9919302 A1	22-04-1999
			JP 2001519415 T	23-10-2001
WO 9727177	A	31-07-1997	AU 709190 B2	26-08-1999
			AU 2246697 A	20-08-1997
			CA 2244774 A1	31-07-1997
			EP 0885192 A1	23-12-1998
			JP 2000516910 T	19-12-2000
			WO 9727177 A2	31-07-1997
			US 6066642 A	23-05-2000
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
			WO 0162233 A2	30-08-2001
			US 2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
			AU 7778000 A	10-05-2001
			WO 0125210 A2	12-04-2001
			NO 20021449 A	07-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03303

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D405/04 C07D213/85

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 705 820 A (BAYER AG) 10. April 1996 (1996-04-10) das ganze Dokument ---	1-8
A	EP 0 282 904 A (BOEHRINGER BIOCHEMIA SRL) 21. September 1988 (1988-09-21) das ganze Dokument ---	1-8
A	WO 99 19302 A (CERMOL SA ;STATKOW PIERRE (CH); STRAUMANN DANIELLE (CH); CHATTERJE) 22. April 1999 (1999-04-22) das ganze Dokument ---	1-8
A	WO 97 27177 A (KARTON YISHAI ;RHEE ALBERT M VAN (US); JIANG JI LONG (US); KIM YON) 31. Juli 1997 (1997-07-31) das ganze Dokument ---	1-8

-/--

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist 	<ul style="list-style-type: none"> *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Juni 2002	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 01/07/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03303

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. August 2001 (2001-08-30) das ganze Dokument ---	1-8
P, A	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0705820	A	10-04-1996	DE	4430638 A1	07-03-1996
			AU	697552 B2	08-10-1998
			AU	3020595 A	14-03-1996
			CN	1127114 A	24-07-1996
			CZ	9502198 A3	13-03-1996
			EE	9500059 A	15-04-1996
			EP	0705820 A1	10-04-1996
			FI	954007 A	01-03-1996
			HU	74618 A2	28-01-1997
			IL	115072 A	31-12-1999
			JP	8067670 A	12-03-1996
			NO	953367 A	01-03-1996
			NZ	272851 A	27-07-1997
			PL	310145 A1	04-03-1996
			RU	2154635 C2	20-08-2000
			SK	106595 A3	08-01-1997
			TW	419464 B	21-01-2001
			US	5670525 A	23-09-1997
			ZA	9507187 A	17-04-1996
EP 0282904	A	21-09-1988	IT	1204948 B	10-03-1989
			AT	79870 T	15-09-1992
			DE	3873939 D1	01-10-1992
			EP	0282904 A2	21-09-1988
			JP	63243073 A	07-10-1988
			US	4918087 A	17-04-1990
WO 9919302	A	22-04-1999	CH	692199 A5	15-03-2002
			AU	747150 B2	09-05-2002
			AU	9277198 A	03-05-1999
			CA	2306789 A1	22-04-1999
			EP	1023267 A1	02-08-2000
			WO	9919302 A1	22-04-1999
			JP	2001519415 T	23-10-2001
WO 9727177	A	31-07-1997	AU	709190 B2	26-08-1999
			AU	2246697 A	20-08-1997
			CA	2244774 A1	31-07-1997
			EP	0885192 A1	23-12-1998
			JP	2000516910 T	19-12-2000
			WO	9727177 A2	31-07-1997
			US	6066642 A	23-05-2000
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			US	2001027196 A1	04-10-2001
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			NO	20021449 A	07-05-2002



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 101 29 725 A 1**

51 Int. Cl.7:
A 61 K 31/421
A 61 K 31/535

21 Aktenzeichen: 101 29 725.4
22 Anmeldetag: 20. 6. 2001
43 Offenlegungstag: 2. 1. 2003

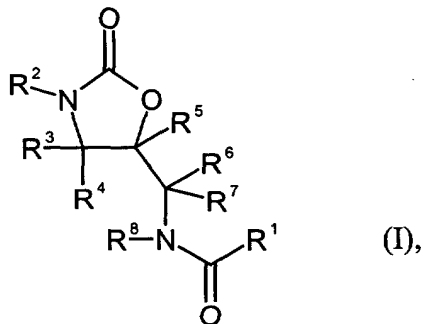
DE 101 29 725 A 1

71 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Lampe, Thomas, Dr., 42105 Wuppertal, DE;
Pernerstorfer, Josef, Dr., 42103 Wuppertal, DE;
Perzborn, Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE;
Pohlmann, Jens, Dr., 42285 Wuppertal, DE; Röhrig,
Susanne, Dr., 40724 Hilden, DE; Schlemmer,
Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone
57 Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von
A) Oxazolidinonen der Formel (I)



mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

DE 101 29 725 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

[0002] Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

[0003] Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

[0004] Thromboembolische Gefäßerkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Ländern (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Die antikoagulatorische Therapie hat sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen, um thrombotische Gefäßverschlüsse zu vermeiden bzw. um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen, bewährt und nimmt einen hohen Stellenwert bei der Prophylaxe und Behandlung von koronaren, peripheren und cerebralen Gefäßerkrankungen ein, sowie bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Venenthrombosen und Lungenembolien.

[0005] Ursache für thromboembolische Komplikationen können atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sein, insbesondere Störungen der Endothelfunktion, die zu akuten thrombotischen Verschlüssen führen können. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig ist. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Antikoagulantien den Verlauf der arteriellen Gefäßerkrankung nicht entscheidend beeinflusst. Eine gezielte Behandlung der Risikofaktoren in Verbund mit einer antithrombotischen Therapie ist daher vorteilhaft.

[0006] Risikofaktoren für koronare, periphere und cerebrale Gefäßerkrankungen sind beispielsweise: Erhöhte Serumcholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Präventivmedizinische Prinzipien basieren auf dem Ausschalten dieser Risikofaktoren. Neben der Änderung von Lebensgewohnheiten gehören dazu auch pharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise eine antihypertensive Therapie, lipidsenkende Arzneimittel oder Thromboseprophylaxe. Darüber hinaus ist zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzerkrankung die Kombination mit Koronartherapeutika geeignet.

[0007] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit bestimmten anderen Wirkstoffen interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Krankheiten besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine.

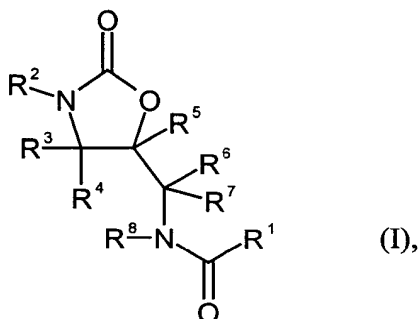
[0008] Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

B) anderen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

[0009] Unter "Kombinationen" im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

[0010] Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

[0011] Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),
wobei

R¹ 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; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-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;

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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- 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; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten, und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ 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

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ oder -COR³³ bedeuten,

wobei

R³³ (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₅-C₁₀)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

[0012] Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
wobei

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkykest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

- B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 D-M-B-,
 5 wobei:
 der Rest "A" für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-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 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;
 15 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; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
 20 wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,
 wobei
 v entweder 0 oder 1 bedeutet und
 25 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,
 und/oder
 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ 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
 30 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,
 35 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.
[0013] Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 worin
 R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,
 40 R² für eine der folgenden Gruppen steht:
 A-,
 A-M-,
 45 D-M-A-,
 B-M-A-,
 B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 50 D-M-B-,
 wobei
 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;
 55 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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;
 wobei
 60 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; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,
 wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,
 65 wobei:
 v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und
 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclo-

propyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-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 (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

[0014] Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

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-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei

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 ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -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; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_x(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

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, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

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

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-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 (C₁-C₄)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

[0015] Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

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,

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;

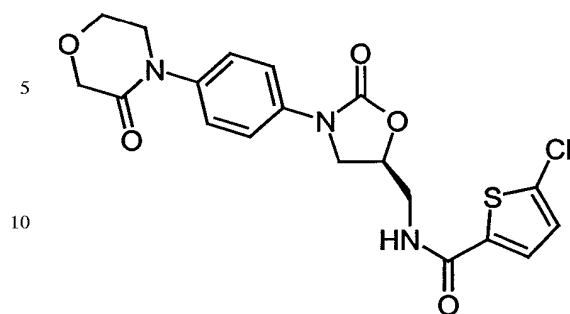
wobei

die zuvor definierte 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.

[0016] Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden Formel



15 und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

[0017] 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-[Acyl-aminomethyl]-Gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

20 [0018] Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierter 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.

25 [0019] 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).

[0020] 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 die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren Bestandteile trennen.

[0021] Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

35 [0022] Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt 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 Naphthalindisulfonsäure.

40 [0023] 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 beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

45 [0024] 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 angeordnet. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermäßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

[0025] Als "Prodrugs" werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

[0026] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

55 [0027] (C₁-C₈)-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. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

60 [0028] 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.

[0029] (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind 65 Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0030] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Cycloalkanoyl.

[0031] (C₂-C₆)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Be-

vorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

[0032] (C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 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. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist. 5

[0033] 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.

[0034] Mono- oder Di-(C₁-C₄)-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 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. 10

[0035] (C₁-C₆)-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. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist. 15

[0036] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl. 20

[0037] (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

[0038] (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist. 25

[0039] (C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist. 30

[0040] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Arylcarbonyl.

[0041] (C₅-C₁₀)-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, Ithazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]fiuyl, 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. 40

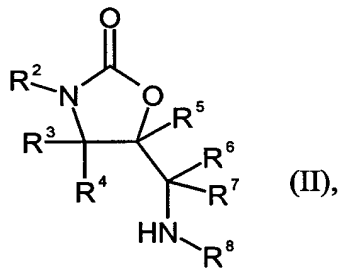
[0042] Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl. 45

[0043] 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, SO₂, 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 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. 50

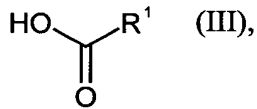
[0044] Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab. 55

[0045] Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

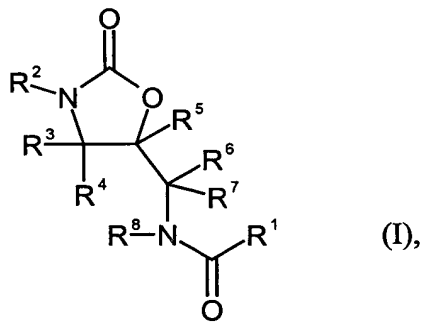


in welcher
die Reste R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

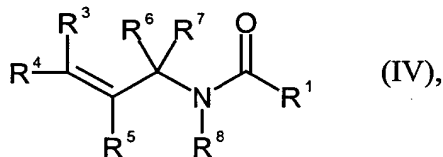


in welcher
der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den
entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der
allgemeinen Formel (III)

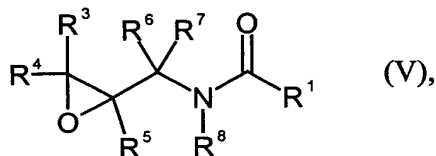
25 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



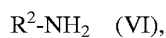
40 in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,
oder aber gemäß einer Verfahrensalternative
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



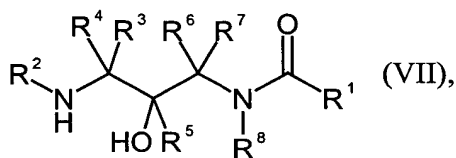
in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem geeigneten selektiven
Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



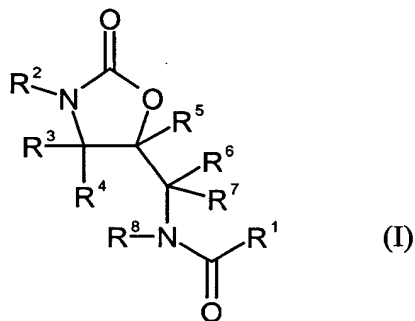
in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
überführt,
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem
Amin der allgemeinen Formel (VI)



in welcher
der Rest R² die oben angegebene Bedeutung hat,
zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



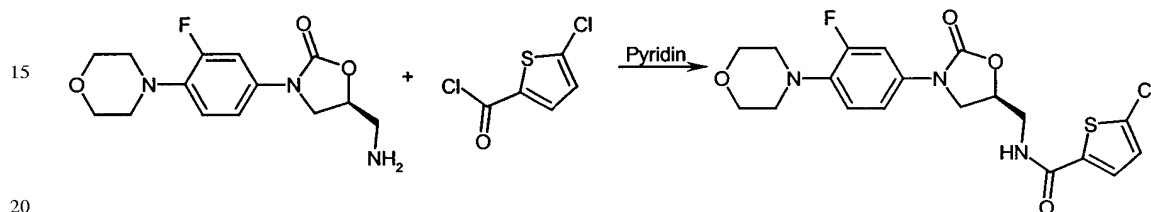
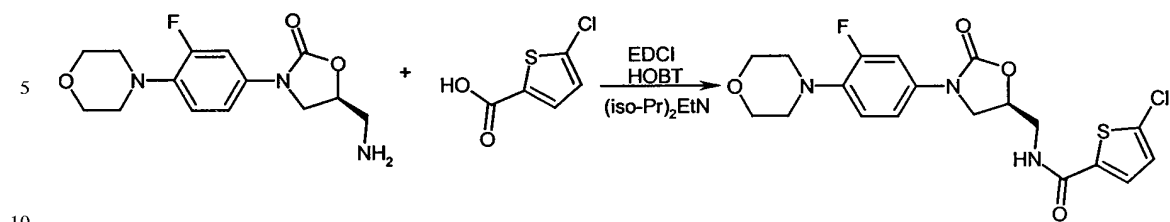
in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
herstellt und
anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyl-
diimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



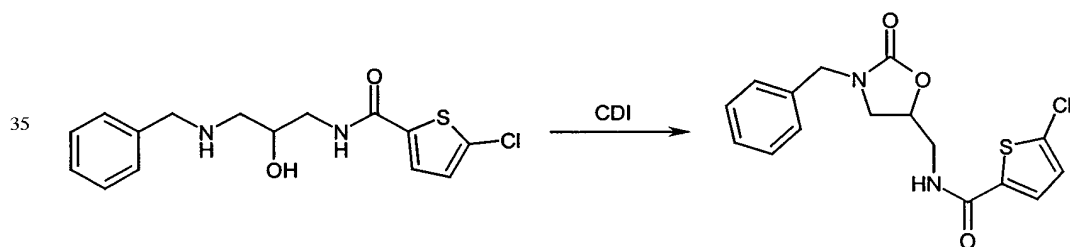
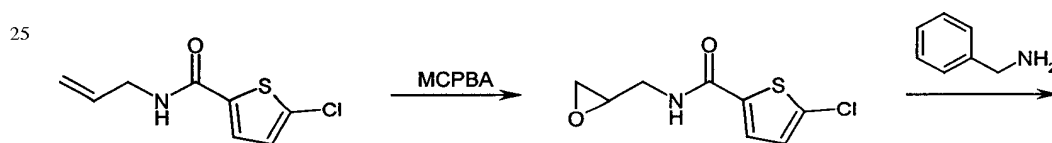
in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
cyclisiert,
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass R²
einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder
mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem
selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfoxid, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann
und/oder
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die
auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyano-
gruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann
und/oder
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die
auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung die-
ser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann
und/oder
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die
auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung
dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechlor-
riden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen
kann
und/oder
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die
auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure
und anschließende Umsetzung; mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

[0046] Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

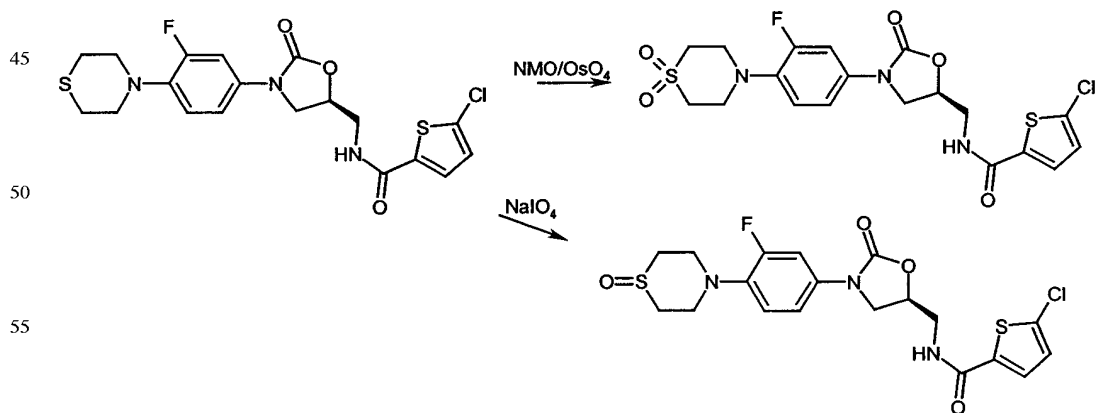
[A]



[B]



[0047] Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



60 [0048] Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

[0049] Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

[0050] Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür

üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid · HCl, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O und dergleichen.

[0051] Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali-hydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-N,N Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

[0052] Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

[0053] Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflusstemperatur.

[0054] Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0055] Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

[0056] Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

[0057] Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

[0058] Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

[0059] Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 verwiesen werden.

[0060] Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. 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; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

[0061] Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-N-((58)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

[0062] Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen Thrombosen und Embolien bei koronaren Herzerkrankungen, cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen geeignet. Die Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien und/oder Fibrinolytika sind darüber hinaus insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung venöser Thrombosen und Lungenembolien geeignet.

[0063] Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich. Sie können gegebenenfalls, ebenso wie Oxazolidinone der Formel (I), in subtherapeutisch wirksamen Dosen eingesetzt werden.

[0064] Zur Prophylaxe und/oder Behandlung arterieller Gefäßerkrankungen ist eine Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Lipidsenkern, insbesondere mit HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Cerivastatin (Rivastatin, Baycol; US 5,177,080), Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor; US 4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772), Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995), oder mit Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren, wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril, Perindopril; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan, Temisartan; β -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Timolol; α -1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin, Terazosin; Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid; Dihydralazin; Calciumkanalblockern wie beispielsweise Verapamil, Diltiazem oder Dihydropyridin-Derivaten wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) oder Nitrendipin (Bayotensin); Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778), geeignet.

[0065] Das pharmakotherapeutische Ziel der Behandlung einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den von der Ischämie betroffenen Myokardbezirken. Zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist daher insbesondere eine Kombinationstherapie eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Koronartherapeutika, insbesondere mit β -Adrenozeptor-Antagonisten; ACE-(Angiotensin-Converting Enzym)-Inhibitoren; A-II-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; Nitropräparaten wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken; Calciumkanalblockern geeignet. Die Mehrzahl dieser Verbindungen werden auch zur Therapie des Hochdrucks eingesetzt.

[0066] Um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu öffnen, hat sich die thrombolytische Therapie mit Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase oder Urokinase bewährt. Die alleinige Verabreichung von Plasminogen-Aktivatoren verhindert aber nicht ein weiteres Wachstum des Thrombus. Hohe Dosen von Plasminogen-Aktivatoren können zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten. Die kombinierte Gabe von einem Thrombolytikum mit einem Oxazolidinon der Formel (I) zur Öffnung von thrombotisch verschlossenen Gefäßen bei koronarer Herzerkrankung, transienten ischämischen Attacken,

Hirnschlag, peripheren arteriellen Verschlusskrankungen und Lungenembolien verhindert ein weiteres Wachstum des Thrombus durch die Hemmung der Thrombinbildung und vermindert somit das Risiko eines erneuten Verschlusses. Darüber hinaus kann bei einer Kombinationstherapie mit einem Thrombolytikum und einem Oxazolidinon der Formel (I) die therapeutisch erforderliche Dosis des Thrombolytikums herabgesetzt werden, was zu einer Verringerung der Blutungskomplikationen führt und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber der Monotherapie darstellt.

[0067] Oxazolidinone der Formel (I) können auch in Kombination mit anderen antikoagulatorisch wirksamen Substanzen (Antikoagulantien) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Die Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) insbesondere mit Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Pamaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin oder direkten Thrombin-Inhibitoren wie beispielsweise Hirudin führt zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung.

[0068] Oxazolidinone der Formel (I) können darüber hinaus auch in Kombination mit plättchenaggregationshemmenden Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Bei einer Endothelläsion kommt es zur Wandhaftung und Aktivierung von Blutplättchen und zur gleichzeitigen Stimulierung der Blutgerinnung. Dies führt zur Entstehung von plättchen- und fibrinhaltigen Thromben, wobei die Plättchen zur Stabilisierung des Fibringerüsts beitragen (J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, Seite 1151–1163 in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition, edited by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994). Die gleichzeitige Hemmung der Blutgerinnung und der Plättchenaggregation führt daher zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung. Für die Kombinationstherapie geeignet sind insbesondere Kombinationen eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern wie beispielsweise Aspirin, Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix); Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten; (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban.

[0069] Für die Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, topikal oder parenteral (d. h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär).

[0070] 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.

[0071] 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 Gesamt Mischung vorhanden sein.

[0072] Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

[0073] 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.

[0074] 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.

[0075] 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 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.

[0076] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

[0077] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

[0078] 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, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

[0079] 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)

[0080] Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa

und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

[0081] Als "selektiv" werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50} -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50} -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1000-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).

[0082] Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

[0083] 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 durchgeführt.

[0084] 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 Substrat (150 µmol/l Pefachrome® 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_{50} -Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

[0085] 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 $CaCl_2$, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® 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_{50} -Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

[0086] 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® 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.

b) Bestimmung der antitrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

[0087] Nüchtere männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200–250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209–1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. 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. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

Beispiel	ED ₅₀ [mg/kg] p.o.	ED ₅₀ [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)

[0088] Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115–119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

[0089] Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115–119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

2. Physiologische Wirksamkeit der Kombinationen von Verbindungen der Formel I

a) In vivo Untersuchungen in einem Ratten-Thrombosemodell

[0090] Unter Narkose wurde bei Ratten (HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) die Arteria carotis freipräpariert. Ein mit einer wässrigen 10%igen FeCl₃-Lösung (gelöst in 1 N wässrige Salzsäure) getränktes Stück Filterpapier wurde vorsichtig unter das freipräparierte Gefäß geschoben, entsprechend der von Kurz et al. (Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research 60, 269–280, 1990) beschriebenen Methode. Nach 3 Minuten wurde das Stück Filterpapier entfernt. Die Arteria carotis wurde nach 15 Minuten entnommen, der Thrombus abgelöst und sofort gewogen. Die Tiere (10 Ratten pro Gruppe) waren mit 1 mg/kg jeweils der einzelnen Wirkstoffe (Oxazolidinon der Formel (I) bzw. Kombinationswirkstoff) oder mit der Kombination von 1 mg/kg Oxazolidinon der Formel (I) und 1 mg/kg Kombinationswirkstoff vorbehandelt worden. Die Tiere der Kontrollgruppe waren mit dem entsprechenden Lösungsmittel behandelt worden. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test berechnet. Als statistisch signifikante Wirkung werden Werte mit $p < 0.05$ angesehen (Medical Statistics, MJ Campbell, D. Machin, Second Edition, John Wiley & Sons). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Synergistische antithrombotische Wirkung der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit einem Plättchenaggregationshemmer

Verminderung des Thrombusgewichts nach oraler Behandlung mit		
Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg]	Clopidogrel [1mg/kg]	Kombination der Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg] mit Clopidogrel [1mg/kg]
22 %	28 %	39 %
kein Effekt ($p > 0.05$)	kein Effekt ($p > 0.05$)	Wirkung ($p < 0.05$)

[0091] Wie in Tabelle 2 gezeigt, wird mit der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) wie der Verbindung aus Beispiel 44 mit einem Plättchenaggregationshemmer wie Clopidogrel eine synergistische Wirkung erzielt, d. h. beide Komponenten verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. In der Einzeldosierung waren beide Verbindungen bei der untersuchten Dosis unwirksam. Die Kombination beider Verbindungen führte dagegen zu einer signifikanten Verminderung des Thrombusgewichts. Durch die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einer plättchenaggregationshemmenden Substanz kann daher die antithrombotische Therapie erheblich verbessert werden.

B Herstellungsbeispiele

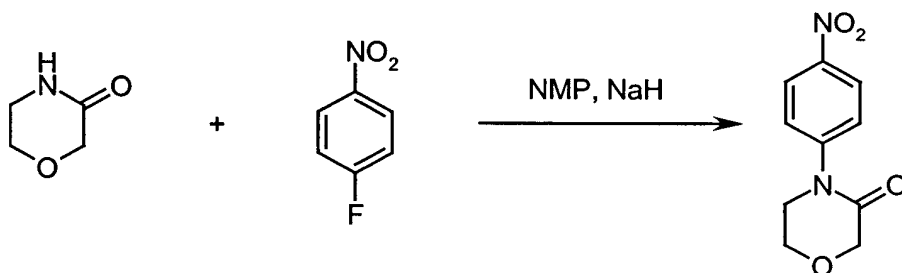
Ausgangsverbindungen

[0092] Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

[0093] Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8483 beschrieben.

[0094] 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)₂/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 (US 3279880).

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



[0095] 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. 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 nachfolgender Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6% d. Th. an.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,86 (m, 2H, CH₂CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂CH₂), 4,49 (s, 2H, CH₂CO), 7,61 (d, 2H, ³J = 8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2H, ³J = 8,95 Hz, CHCH)

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

[0096] Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

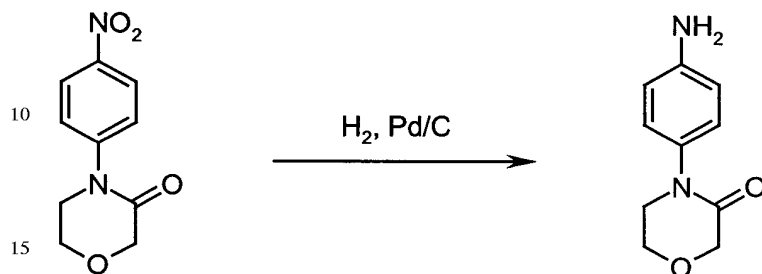
3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol

4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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

5

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



[0097] 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°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.

[0098] Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,67 (m, 2H, CH₂CH₂), 3,99 (m, 2H, CH₂CH₂), 4,27 (s, 2H, CH₂CO), 6,68 (d, 2H, ³J = 8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2H, ³J = 8,71 Hz, CHCH)

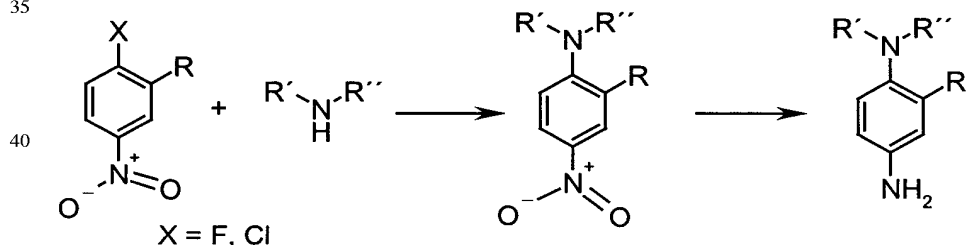
MS (r.l.%) = 192 (100, M⁺), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22).

[0099] 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
 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

35



[0100] 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 MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril 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.

[0101] 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 (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.

[0102] 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 Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2 N 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.

[0103] Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

65

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

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

DE 101 29 725 A 1

HPLC (Methode 4): $rt = 2.79$ min.

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

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.59$ min.

5

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

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.57$ min.

10

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

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.64$ min.

15

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

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.72$ min.

20

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

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.60$ min.

25

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

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.59$ min.

30

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

MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);
HPLC (Methode 4): $rt = 2.43$ min.

35

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

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.79$ min.

40

III-10. 4-(2-Methylhexahydro-SH-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.

45

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

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);
HPLC (Methode 7): $rt = 3.40$ min.

50

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

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.78$ min.

55

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

MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.77$ min.

60

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

MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): $rt = 0.67$ min.

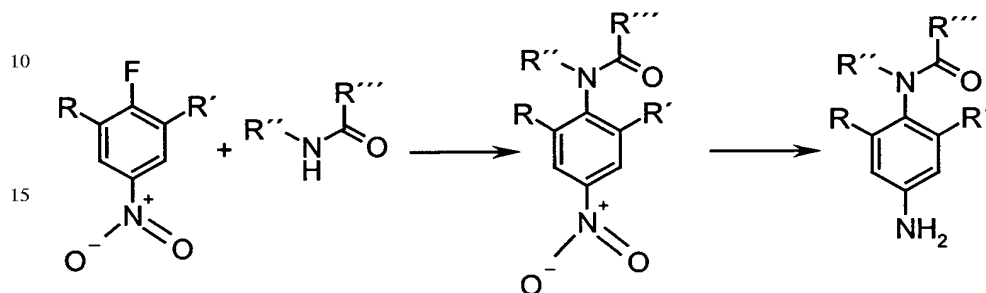
65

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

MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

5

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



20 **[0104]** Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1 h 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 eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

25 **[0105]** 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 eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

30 **[0106]** 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 Filtrat wird eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2 N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

35 **[0107]** Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

40 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

45 MS (ESI): m/z (%) = 261 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

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

50 MS (ESI): m/z (%) = 227 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

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

55 MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

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

60 MS (ESI): m/z (%) = 218 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

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

65 MS (ESI): m/z (%) = 211 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

DE 101 29 725 A 1

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.

10

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

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.

15

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

20

Synthesebeispiele

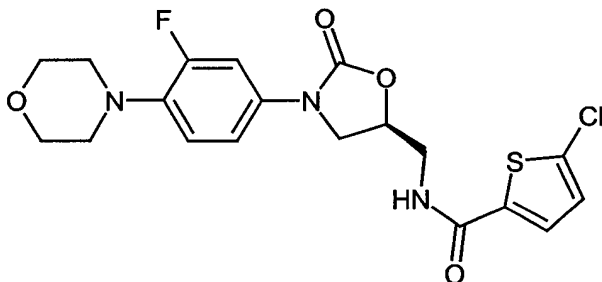
25

[0108] Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

Beispiel 1

30

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



35

40

[0109] (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 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.

45

50

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

¹H-NMR (d₆-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).

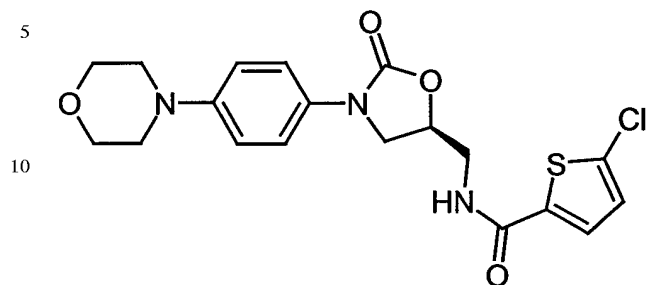
55

60

65

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.

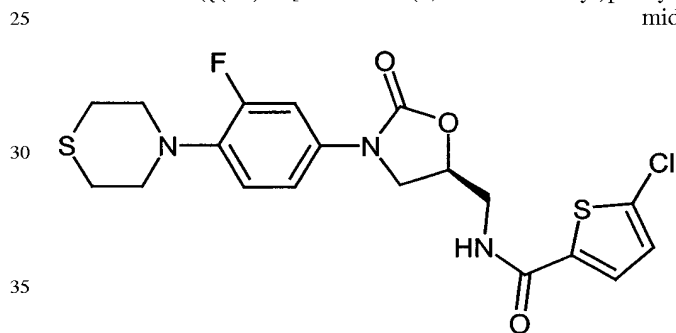
Smp.: 198°C;

IC₅₀-Wert = 43 nM;

20 R_f (SiO₂, 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-thiophencarboxamid



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.

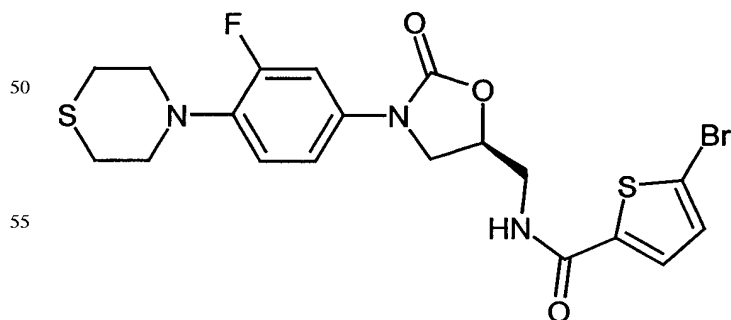
40 Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82%;

R_f (SiO₂, 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



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

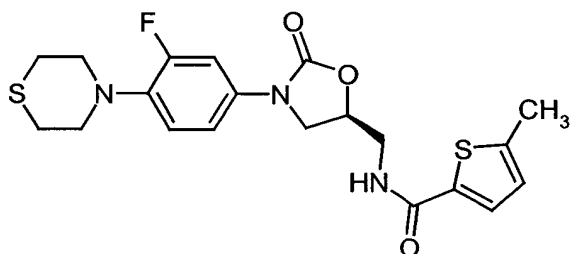
Smp.: 200°C.

65

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 5

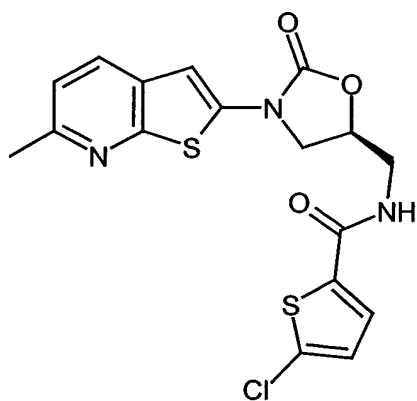
N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid



wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.
Smp.: 167°C.

Beispiel 6

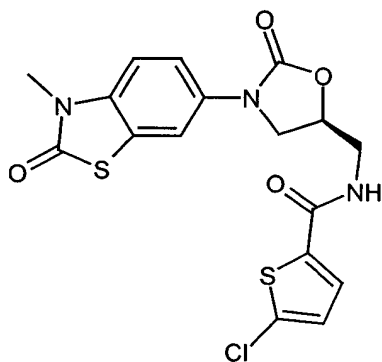
5-Chloro-N-(((5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



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

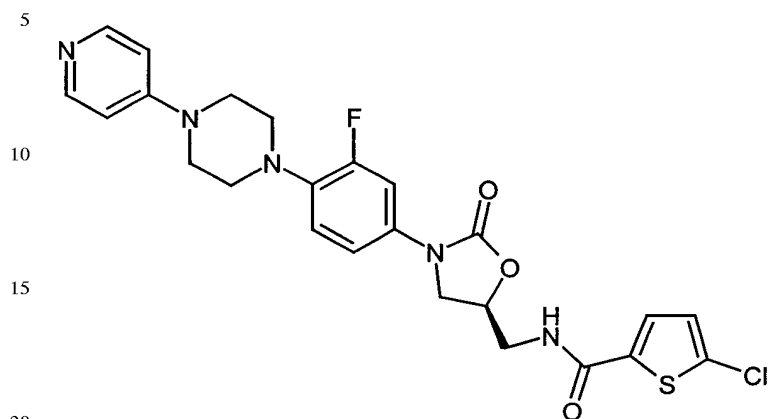
5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



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

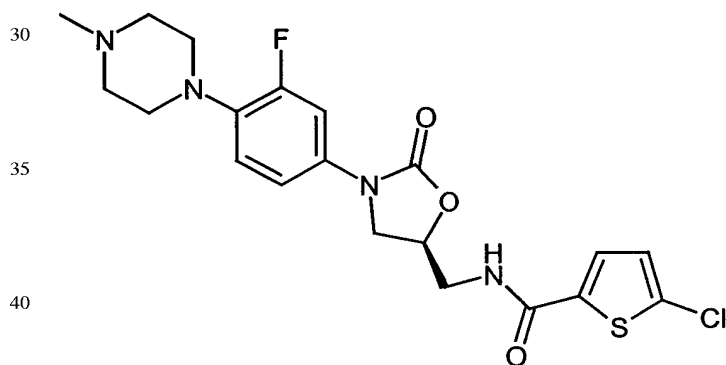
5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid



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.

25 Beispiel 9

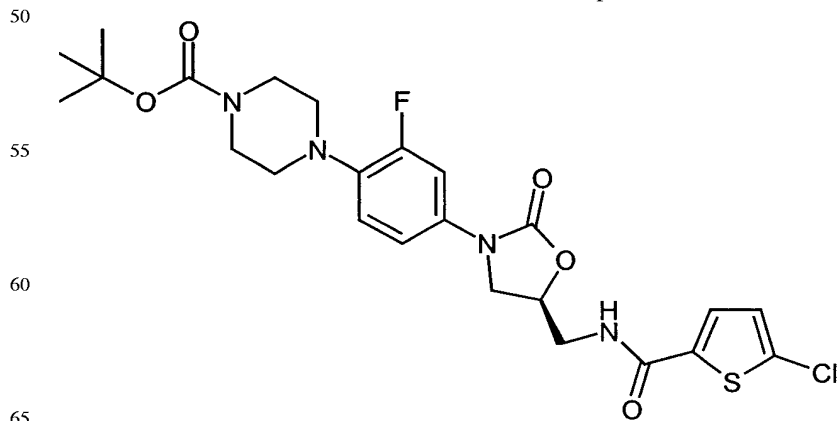
5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid



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

45 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-thiophen-carboxamid



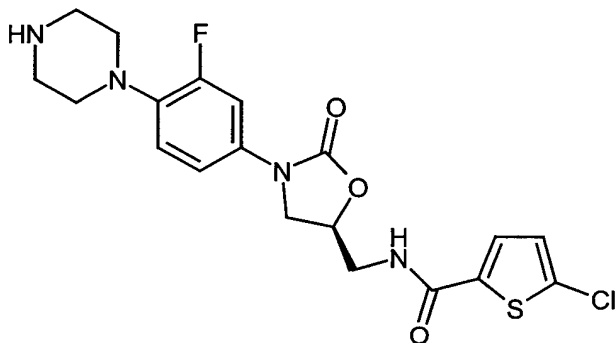
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.42.

Beispiel 11

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

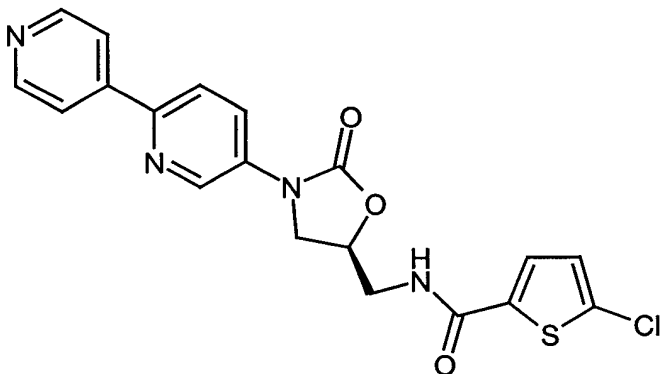


wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC₅₀-Wert = 140 nM;¹H-NMR [d₆-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



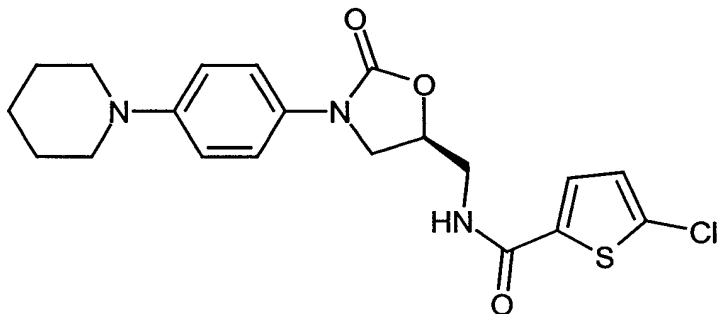
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

R_f (SiO₂, Essigester/Ethanol 1 : 2) = 0.6;

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

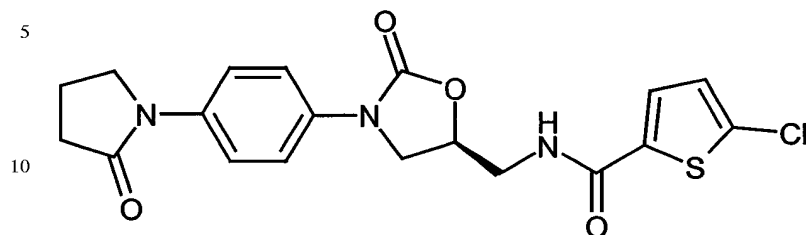


wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 27 08 236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

R_f (SiO₂, Essigester/Toluol 1 : 1) = 0.31;

Smp. 205°C.

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



[0110] 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 $IC_{50} = 4$ nM auf (Testmethode für den IC_{50} -Wert gemäß zuvor beschriebenen Beispiel A-1. a.1) "Messung der Faktor Xa-Hemmung").

Smp.: 229°C;

R_f -Wert (SiO₂, 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%), 215 (52%), 145 (100%);

¹H-NMR (d₆-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).

[0111] 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 MgSO₄ 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.

[0112] 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.

[0113] 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 MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

[0114] 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_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

[0115] 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.

[0116] Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ 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.

[0117] 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 Methylenechlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

[0118] 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-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'-(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.

[0119] Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatogra-

DE 101 29 725 A 1

phiert 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.

[0120] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

5

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

[0121] 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]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC₅₀ = 40 nM;

Smp.: 216°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

15

Beispiel 19

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

[0122] 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-thiophencarboxamid.

IC₅₀ = 270 nM;

Smp.: 181°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

25

Beispiel 36

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]⁺, 100), Cl-Muster;

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

IC₅₀: 1.26 μM

30

Beispiel 37

35

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

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]⁺, 100), Cl₂-Muster;

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

IC₅₀: 33 nM.

40

Beispiel 38

45

5-Chloro-N-((5S)-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;

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

IC₅₀: 2 μM.

50

Beispiel 39

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

55

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 473 ([M+NH₄]⁺, 100), Cl-Muster;

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

IC₅₀: 0.84 μM.

60

Beispiel 40

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

65

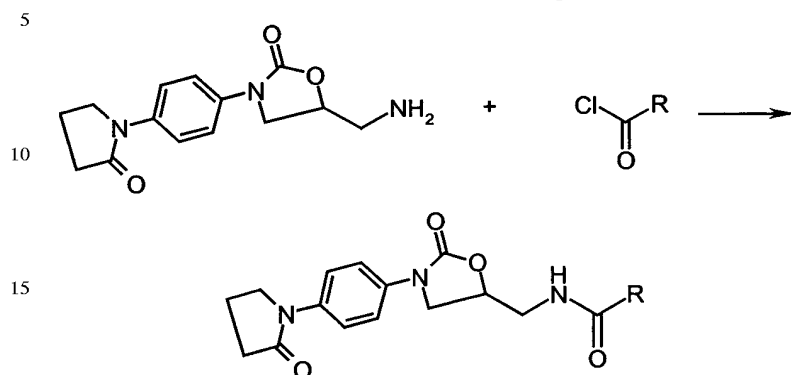
ausgehend von 4-Amino-N,N dimethylbenzolsulfonamid (I. K. Khanna et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619):

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

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

IC₅₀: 90 nM.

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



20 **[0123]** Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1 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 Filtrat

25 eingengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

[0124] Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

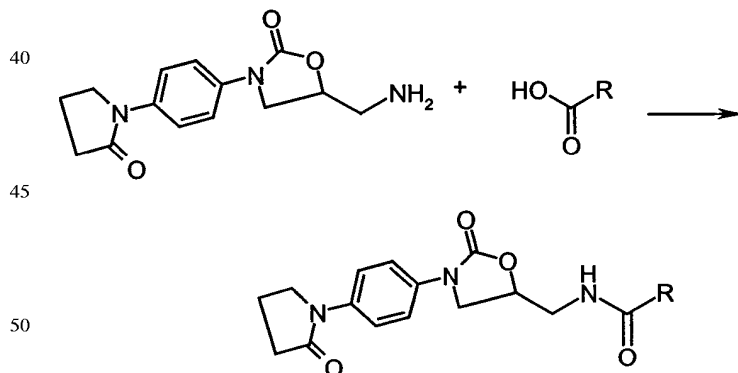
30 N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

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

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

IC₅₀: 1.3 µM.

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



55 **[0125]** Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden 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 präparative RP-HPLC gereinigt.

[0126] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

60

Beispiel 42

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

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

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

IC₅₀: 0.16 µM.

Beispiel 43

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

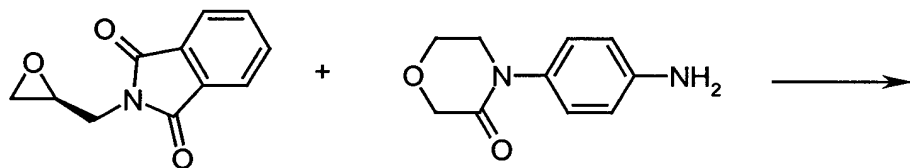
LC-MS: m/z (%) = 466 (M+H, 100);
 LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).
 IC₅₀: 0.014 μ M.

5

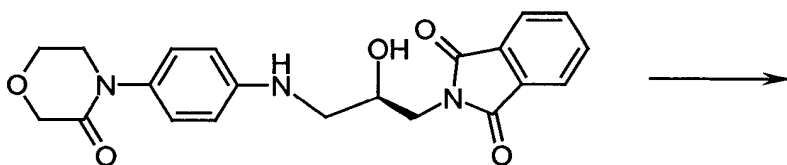
Beispiel 44

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

10

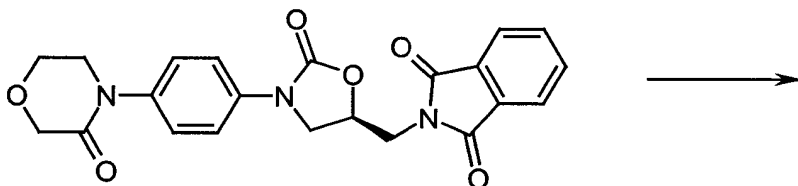


15

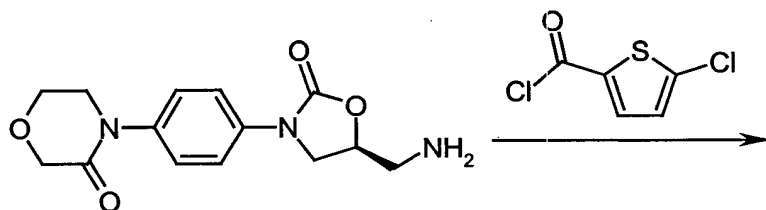


20

25

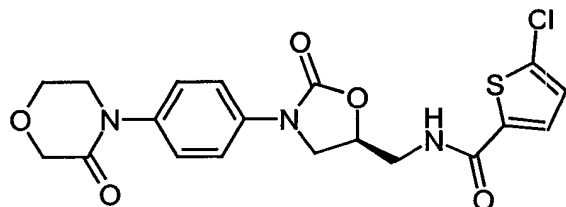


30



35

40



45

50

a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

[0127] Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-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 eingedunstet und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-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.

55

60

MS (ESI): m/z (%) = 418 ([M+Na]⁺, 84), 396 ([M+H]⁺, 93);
 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.34 (100).

65

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

- 5 **[0128]** 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 Reaktions suspension 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 und weitere 12 h bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87% der Theorie.
- 10 MS (ESI): m/z (%) = 422 ([M+H]⁺, 100);
HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.37 (100).

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

- 15 **[0129]** 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 Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.
- 20 **[0130]** 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 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 eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86% der Theorie.
- 25 Smp: 232–233°C;
¹H-NMR (DMSO-d⁶, 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]⁺, 100, Cl-Muster);
HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.60 (100);
30 $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (c 0.2985, DMSO); ee: 99%.
IC₅₀: 0.7 nM.
[0131] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

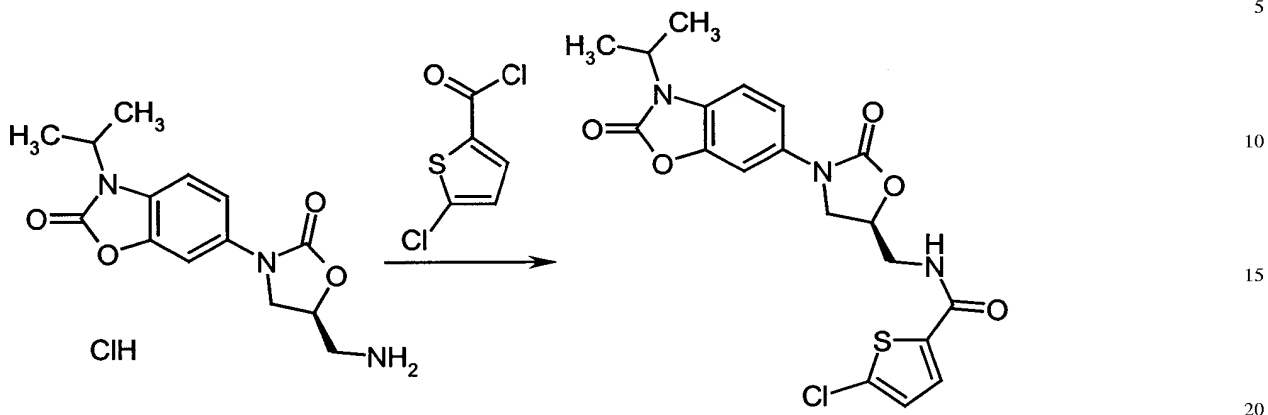
Beispiel 45

- 35 5-Methyl-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid
- MS (ESI): m/z (%) = 831 ([2M+H]⁺, 100), 416 ([M+H]⁺, 66);
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.65 (100).
40 IC₅₀: 4.2 nM.

Beispiel 46

- 45 5-Bromo-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid
- MS (ESI): m/z (%) = 480 ([M+H]⁺, 100, Br-Muster);
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.87 (100).
IC₅₀: 0.3 nM.
- 50
- 55
- 60
- 65

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-thiophenocarboxamid

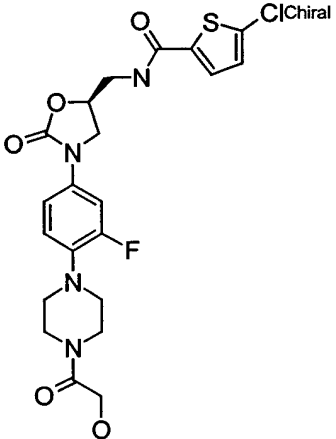
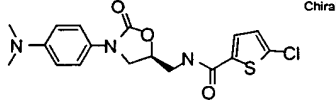
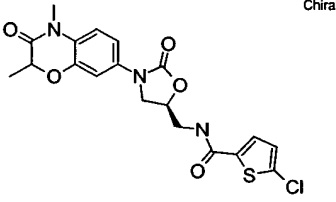
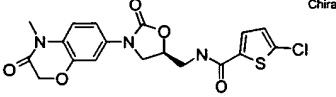
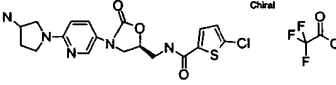
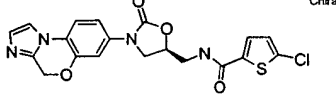


[0132] 200 mg (0.61 mmol) 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 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);

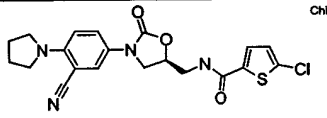
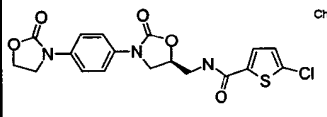
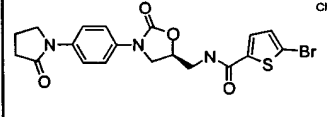
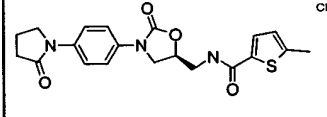
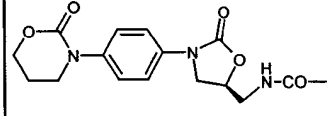
HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

[0133] In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
5 10 15 20		210	0,12
25		234	0,074
30 35		195	1,15
40		212	1,19
45		160	0,19
50 55		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl- Muster	0,74

60

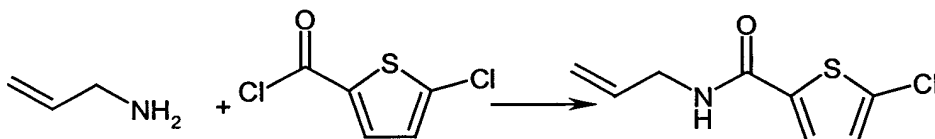
65

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [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	

[0134] 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

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



[0135] 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-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingedunstet wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

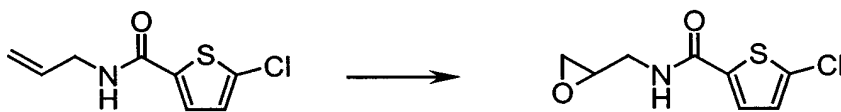
Ausbeute: 7.20 g (99% der Theorie);

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄, 100), 202 (M+H, 32);

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

Beispiel 21

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



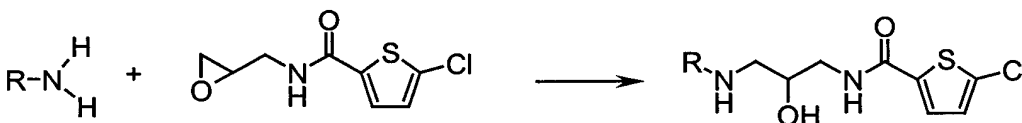
10 **[0136]** Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) N-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60%ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung 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.

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

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 253 (M+NH₄, 100), 218 (M+H, 80);

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

20 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 **[0137]** 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 eingeeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

30 **[0138]** Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

40 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

45 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

50 5-Chloro-N-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

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

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

Beispiel 25

60 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).

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 26

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

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2). 5

Beispiel 58

tert-Butyl-4-[(3-[[5-chloro-2-thienyl]carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate 10

[0139] Ausgehend von 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 (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).

Beispiel 59

tert-Butyl-4-[(3-[[5-chloro-2-thienyl]carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-phenylcarbamate 15

[0140] Ausgehend von N-tert.-Butyloxycarbonyl-1,4-phenyldiamin: 20
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]propyl-carbamate 25

[0141] Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (Justus Liebigs Ann. Chem.; 1955; 596; 204):
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.57 (97). 30

Beispiel 61

5-Chloro-N-(3-[[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid 35

[0142] 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_f (Essigester): 0.25. 40

Beispiel 62

(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid 45

ausgehend von Anilin:
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 311 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.79 (100).

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]⁺, 50), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.58 (100). 55

Beispiel 64

N-[3-[(4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid 60

ausgehend von N-(4-Aminophenyl)-N-cyclopropylacetamid:
MS (ESI): m/z (%) = 408 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.77 (100). 65

DE 101 29 725 A 1

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);

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

Beispiel 67

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

20

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

Beispiel 68

25

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.

30

Beispiel 69

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

35

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 70

40

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

45

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);

50 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 72

55

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 73

60

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.

65

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 74

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

MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

5

Beispiel 75

5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-([4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl]amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

10

Beispiel 76

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-([4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophen-carboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).
HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

15

20

Beispiel 77

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-([4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.30 min.

25

Beispiel 78

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-([4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

30

35

Beispiel 79

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.

40

Beispiel 80

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.

45

50

Beispiel 81

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.

55

Beispiel 82

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.

60

65

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 83

5-Chloro-N-(3-([3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 84

10 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.

15 Beispiel 85

5-Chloro-N-(3-([3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

Beispiel 86

N-(3-([3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 87

30 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.

35 Beispiel 88

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

40 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

45 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);
HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

50 Beispiel 90

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

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

60 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

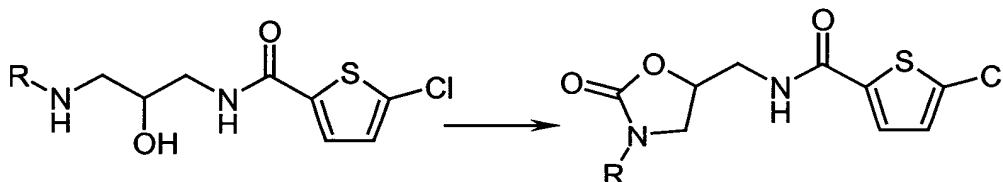
Beispiel 91a

65 5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid

[0143] 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-thiophen-carboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid-Derivaten



[0144] Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid-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 Phosgenäquivalent 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.

[0145] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

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

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.33 min (100).

Beispiel 28

5-Chloro N-[[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophen-carboxamid

MS (DCI, NH₄): 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-thiophen-carboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min.

Beispiel 30

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

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min.

Beispiel 92

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

ausgehend von Beispiel 58:

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

ausgehend von Beispiel 59:

MS (ESI): m/z (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.41 (100).

DE 101 29 725 A 1

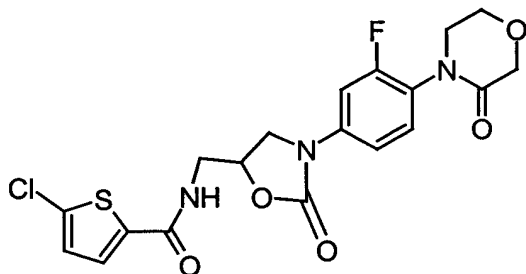
Beispiel 94

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

- 5 ausgehend von Beispiel 60:
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.97 (100).

Beispiel 95

10 5-Chloro-N-({3-(3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid



- 15
20
25 **[0146]** 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. 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.
30 NMR (300 MHz, d₆-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), 7.67 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t, 1H, CONH).

Beispiel 96

35 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]⁺, 71), 337 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (100).
40 IC₅₀: 2 μM.

Beispiel 97

45 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]⁺, 66), 436 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.89 (100).
50 IC₅₀: 1.4 nM.

Beispiel 98

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

- 55 ausgehend von Beispiel 64:
MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+Na]⁺, 55), 434 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.05 (100).
IC₅₀: 50 nM.

Beispiel 99

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);
65 HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 100

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.

5

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.

10

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.

15

20

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.

25

30

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+H₂O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

35

40

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.

45

50

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

45

55

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

55

60

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

65

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 109

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

5

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

Beispiel 110

10 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);
15 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

Beispiel 111

20 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

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Beispiel 112

25 5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

30 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

35 5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

Beispiel 114

40 5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

45 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

Beispiel 115

50 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

55 5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

60 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

65 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.

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 118

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): 14 = 3.49 min.

5

Beispiel 119

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.

10

15

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.

20

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.

25

30

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.

35

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.

40

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.

45

50

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);
HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

55

60

Beispiel 125a

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

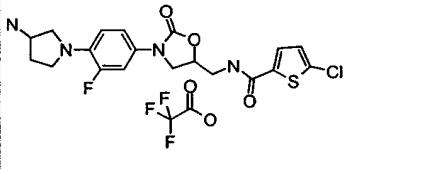
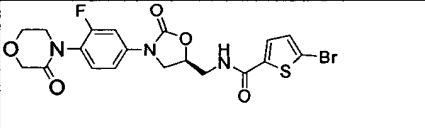
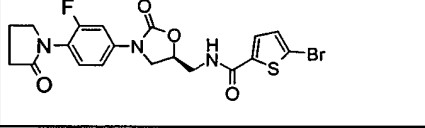
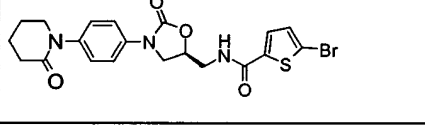
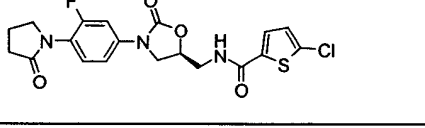
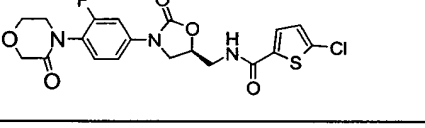
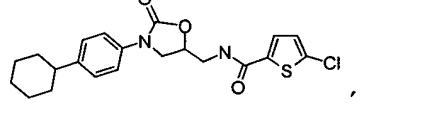
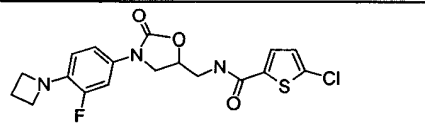
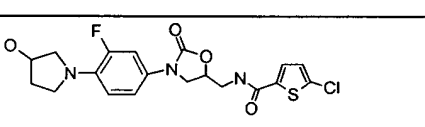
MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

65

[0147] Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxa-

DE 101 29 725 A 1

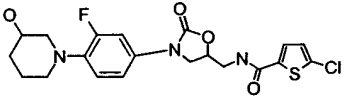
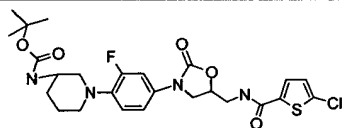
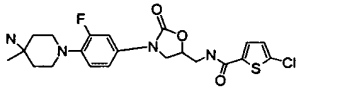

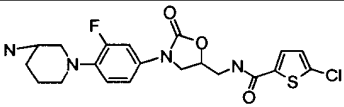

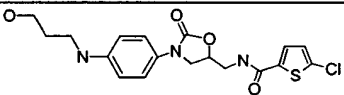
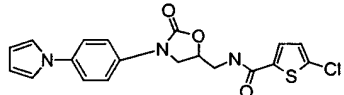
zolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [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

55

60

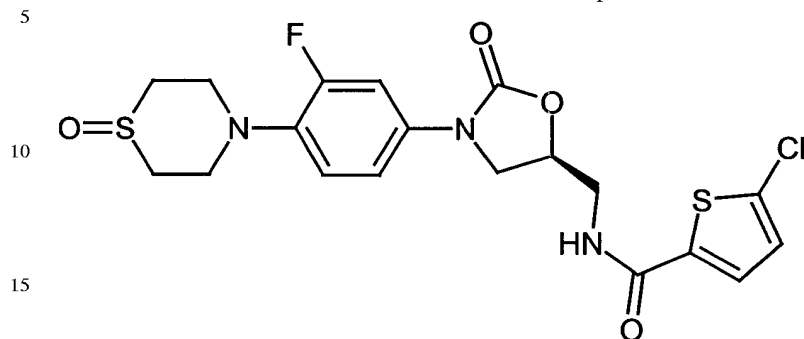
65

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

[0148] 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]⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

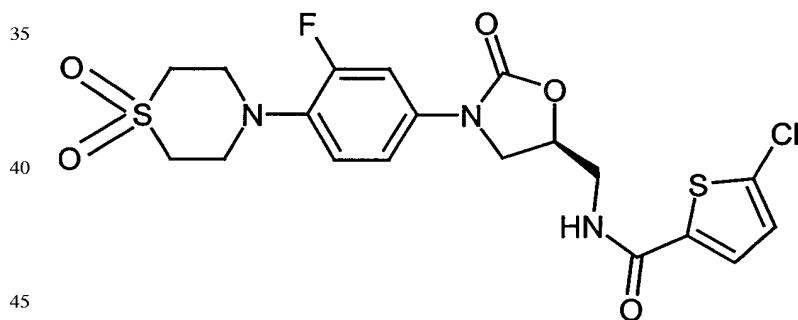


20 **[0149]** 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. 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 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.

25 Smp.: 257°C;
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.54 (Edukt = 0.46);
IC₅₀-Wert = 1.1 µM;
MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

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



50 **[0150]** 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.

55 Smp.: 238°C;
R_f (Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.14 (Edukt = 0.46);
IC₅₀-Wert = 210 nM;
MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 16

60 5-Chloro-N-[[5S]-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid

65 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%).

[0151] Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d. h. gegebenenfalls statt-

findenden 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

[0152] 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 MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

[0153] 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 eingeengt.

[0154] 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-Kieselgelsäule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1–1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

[0155] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

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.

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);

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);

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);

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);

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

5

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

10

MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min.

15

Beispiel 143

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

20

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

25

MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min.

30

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

35

MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

40

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.

45

Beispiel 147

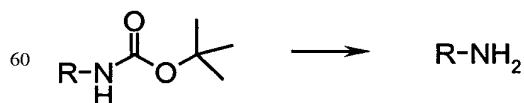
5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

50

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

55 **[0156]** Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von BOC-Aminoschutzgruppen:

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



65 **[0157]** 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 Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingeengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1 N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenen-

DE 101 29 725 A 1

falls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

[0158] 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-thiophen-carboxamid

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100);

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

IC₅₀: 2.2 µM.

Beispiel 149

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

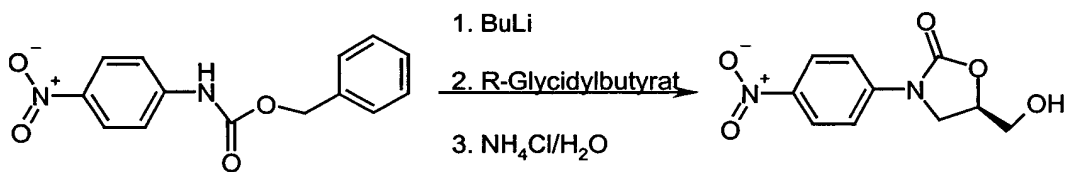
ausgehend von Beispiel 93:

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

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

IC₅₀: 2 µM.

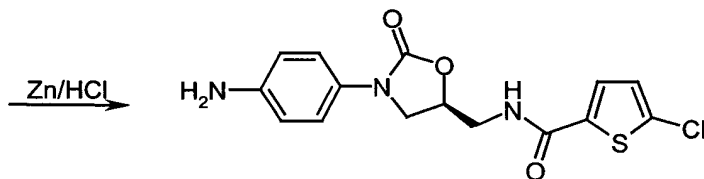
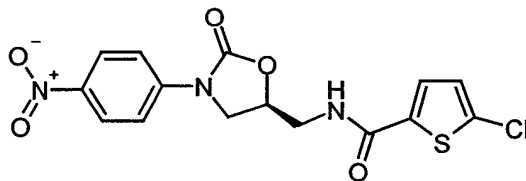
[0159] Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S. A., DE 28 36 305, 1979; Chem. Abstr. 90, 186926):



1.) Phthalimid, DEAD/PPH₃

2.) NH₂NH₂·H₂O in Ethanol

3.) 5-Chlor-2-thiophencarbon-
säure, EDC/HOBT



Beispiel 150

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

ausgehend von Beispiel 152:

MS (Es-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

IC₅₀: 2 µM.

Beispiel 151

5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)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).

IC₅₀: 2 µM.

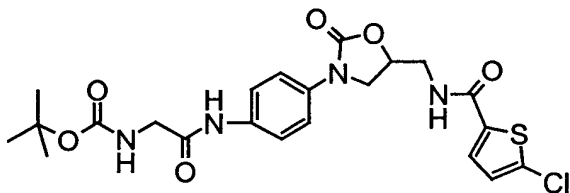
[0160] Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

Beispiel 152

5

5-Chloro-N-({3-[4-(N-tert.-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

10



15

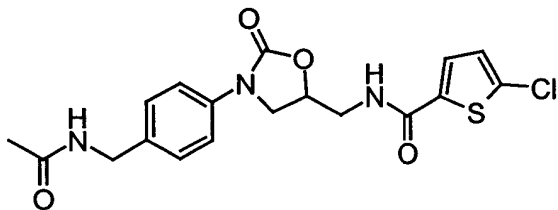
[0161] Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBt (1-Hydroxy-1H-benzotriazol \times H₂O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) N-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH₂Cl₂ (1 : 1) werden bei 0°C 754 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); MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 526 (M+NH₄, 100); HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

25

Beispiel 153

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

30



35

[0162] 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). MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85); HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.78 (97).

45

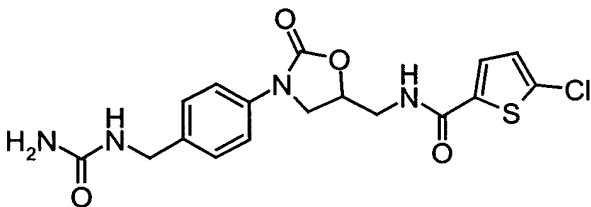
IC₅₀: 0.6 μ M.

Beispiel 154

50

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

55



60

[0163] 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. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52% der Theorie).

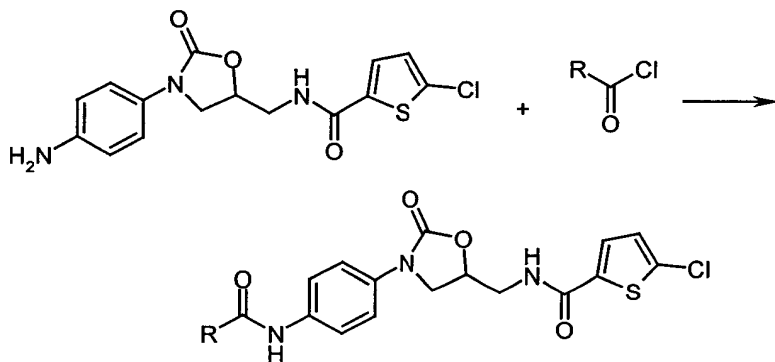
65

MS (ESI): m/z (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.67 (83).

IC₅₀: 1.3 μ M.

Allgemeine Methode zur Acylierung von N-[[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden



[0164] 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.

[0165] Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 155

N-([3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC₅₀: 1.2 µM.

Beispiel 156

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

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 1.3 µM.

Beispiel 157

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).

IC₅₀: 0.73 µM.

Beispiel 158

N-{4-(5-([(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazol-carboxamid

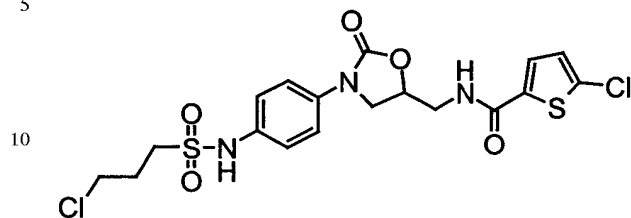
LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

IC₅₀: 0.46 µM.

Beispiel 159

5-Chloro-N-[[3-(4-[[3-(3-chloropropyl)sulfonyl]amino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid

5



10

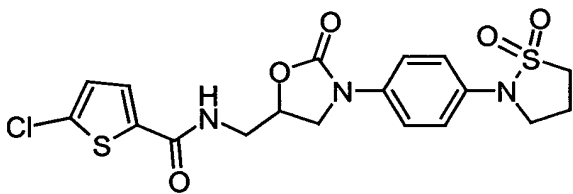
[0166] Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-[[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. 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);
 LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.82 (91).
 IC₅₀: 1.7 µM.

25

Beispiel 160

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

30



35

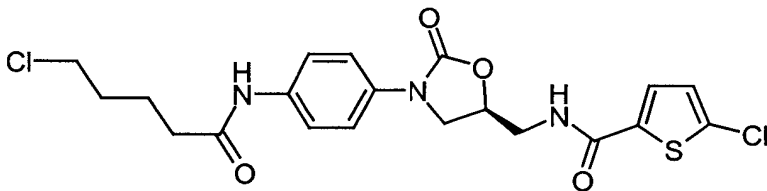
[0167] Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-N-[[3-(4-[[3-(3-chloropropyl)sulfonyl]amino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt 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),
 MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);
 LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).
 IC₅₀: 0.14 µM.

45

Beispiel 161

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

50



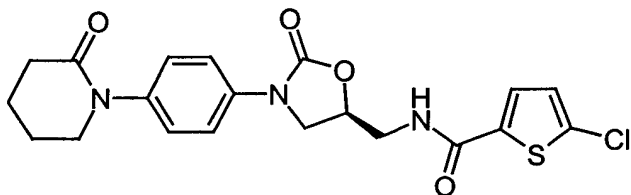
55

[0168] 0.5 g (1.29 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (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.

65

Beispiel 162

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-(4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



[0169] 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-thiophencarboxamid (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.

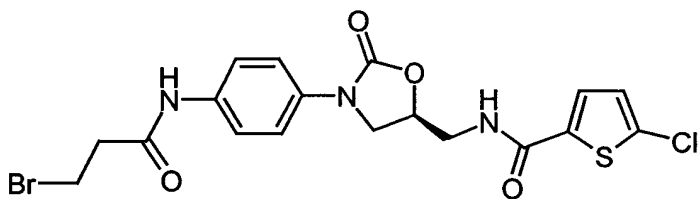
Smp.: 205°C;

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 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).

IC₅₀: 2.8 nM.

Beispiel 163

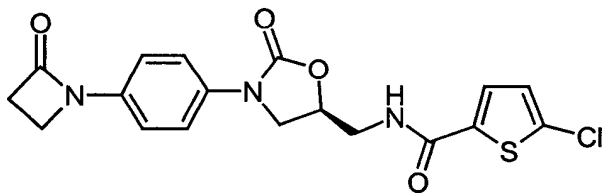
5-Chloro-N-[(5S)-3-[4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



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



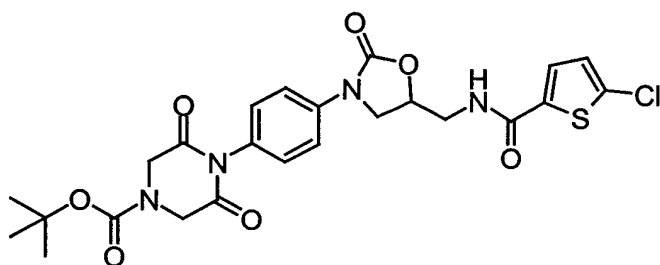
wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster.

IC₅₀: 380 nM.

Beispiel 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-piperazincarboxylat



[0170] 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 eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98 : 2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29% der Theorie);

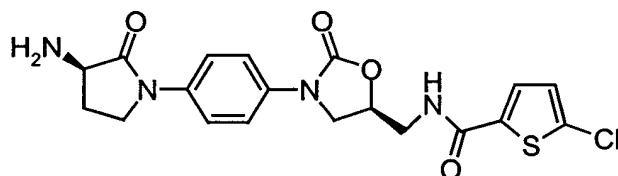
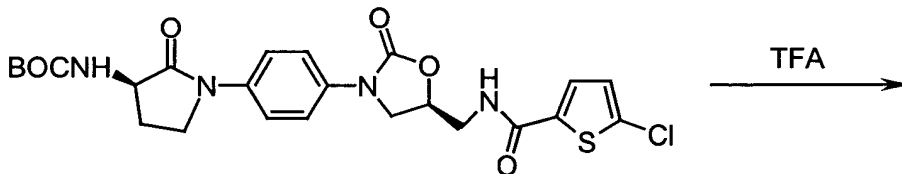
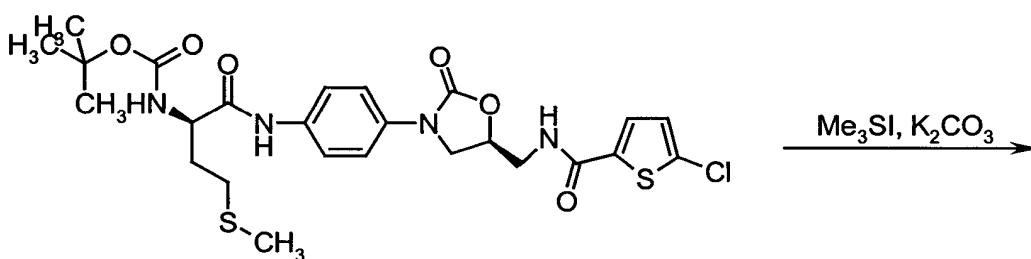
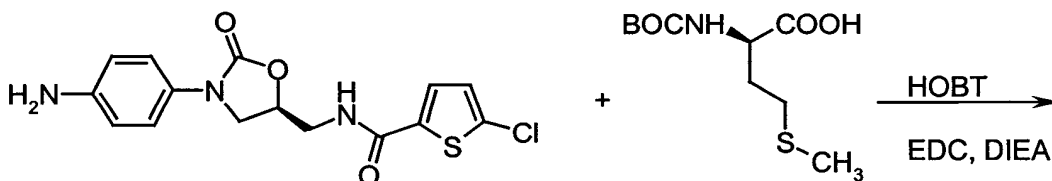
MS (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90).

IC₅₀: 2 μ M.

Beispiel 166

N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid 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

[0171] 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 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_f (SiO₂, Toluol/Essigester = 1 : 1): 0.2.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-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, CH₂NHCO), 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

[0172] 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.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-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).

N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoacetat

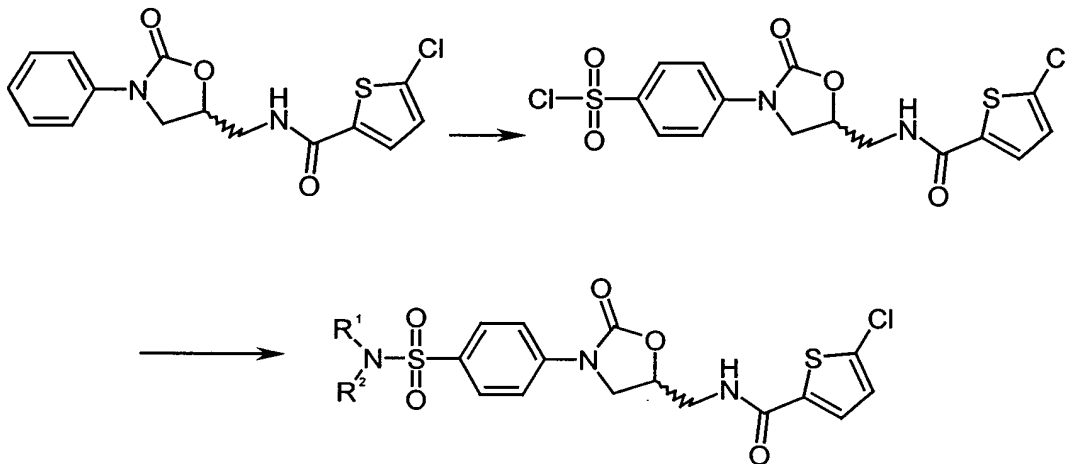
[0173] Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl-(3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (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_f (SiO₂, EtOH/TEA = 17 : 1) 0.19.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-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, NH₃), 8.9 (t, 1H, NHCO).

[0174] 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



[0175] 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.

[0176] 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.

5 **[0177]** Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 167

10 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]⁺, 100), 470 ([M+H]⁺, 68), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.34 (100).
IC₅₀: 0.5 µM.

15

Beispiel 168

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

20 MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).

Beispiel 169

25

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;
HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

30

Beispiel 170

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

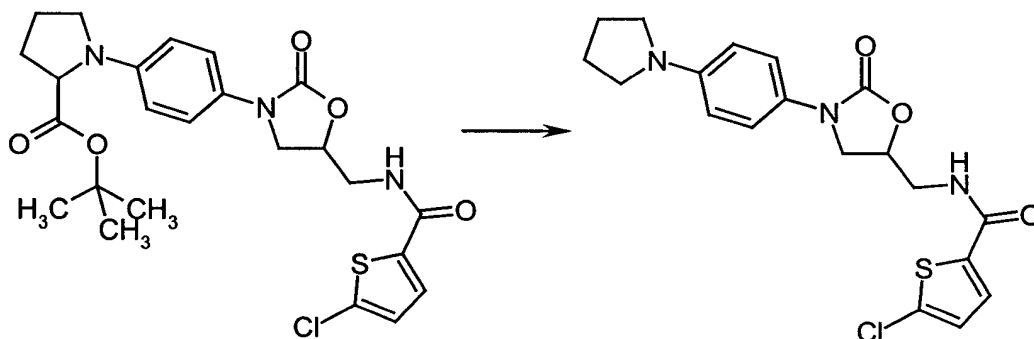
35 MS (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

Beispiel 171

40

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

45



50

55 **[0178]** 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 eingengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingengt und mit Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/EtOH/konz. wässr. NH₃-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

60

Es werden 280 mg (40% d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

65

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorangegangenen 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⁻¹, Eluent: A = 0.01 M HClO₄, B = CH₃CN, Gra-

dient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A

[2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, 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⁻¹, Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A

[4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH₃CN, 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 mmx2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mmx2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 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 mmx2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 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.

Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese

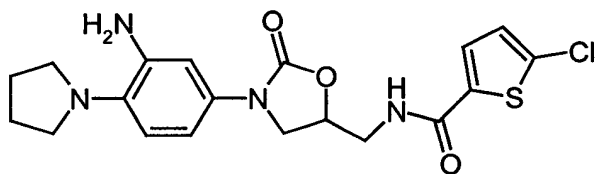
[0179] Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

[0180] 5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu₃PO in Xylol analog US 4128654, Bsp. 2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisopropylamin (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 SnCl₂ · 2H₂O (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.

DE 101 29 725 A 1

Beispiel 172

N-((3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid

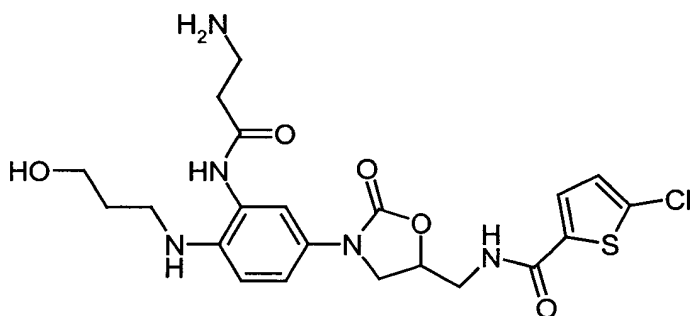


[0182] Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit 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, CDCl_3): 1.95–2.08, br, 4H; 3.15–3.30, br, 4H; 3.65–3.81, m, 2H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1H; 4.81, dddd, 1H; 6.46, dd, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.90, dd, 1H; 6.99, dd, 1H; 7.03, dd, 1H; 7.29, d, 1H.

Beispiel 173

N-[(3-[3-(β -Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid

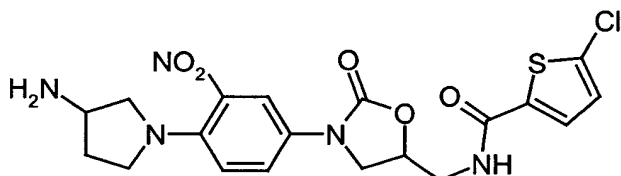


[0183] Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc- β -Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 2.31, tt, 2H; 3.36, t, 2H; 3.54, t, 2H; 3.62, t, 2H; 3.72, dd, 1H; 3.79, dd, 1H; 4.01, dd, 1H; 4.29, dd, 2H; 4.43, t, 2H; 4.85–4.95, m, 1H; 7.01, d, 1H; 4.48–7.55, m, 2H; 7.61, d, 1H; 7.84, d, 1H.

Beispiel 174

N-((3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid

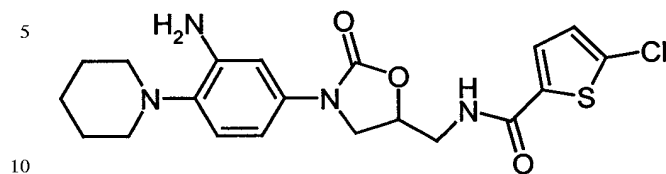


[0184] Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit tert-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OH): 2.07–2.17, m, 1H; 2.39–2.49, m, 1H; 3.21–3.40, m, 2H; 3.45, dd, 1H; 3.50–3.60, m, 1H; 3.67, dd, 1H; 3.76, dd, 1H; 3.88–4.00, m, 2H; 4.14–4.21, t, 1H; 4.85–4.95, m, 1H; 7.01, d, 1H; 7.11, d, 1H; 7.52, d, 1H; 7.66, dd, 1H; 7.93, d, 1H.

Beispiel 175

N-((3-[3-amino-4-(1-piperidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

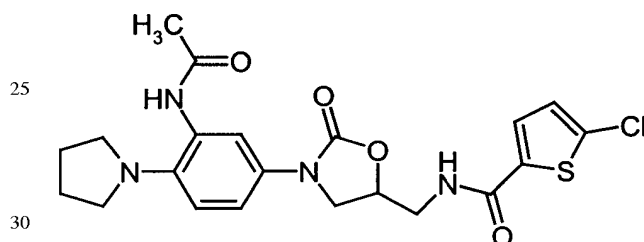


[0185] Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32,5 μ mol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

15 1 H-NMR (400 MHz, CD_3OH): 1.65–1.75, m, 2H; 1.84–1.95, m, 4H; 3.20–3.28, m, 4H; 3.68, dd, 1H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1H; 4.17, dd, 1H; 4.80–4.90, m, 1H; 7.00, d, 1H; 7.05, dd, 1H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1H.

Beispiel 176

N-((3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid



[0186] Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32.5 μ mol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und $NaHCO_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit $NaCl$ ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1 : 1–0 : 1) gereinigt.

35 1 H-NMR (400 MHz, CD_3OH): 1.93–2.03, br, 4H; 2.16, s, 3H; 3.20–3.30, br, 4H; 3.70, d, 2H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1H; 4.14, dd, 1H; 4.80–4.90, m, 1H; 7.00, d, 1H; 7.07, d, 1H; 7.31, dd, 1H; 7.51, d, 1H; 7.60, d, 1H.

40 [0187] Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

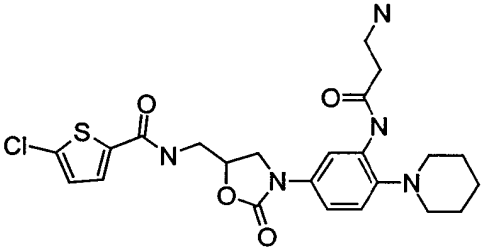
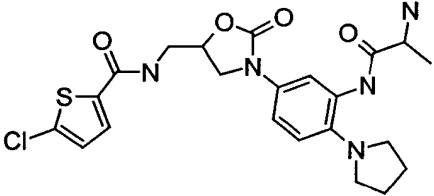
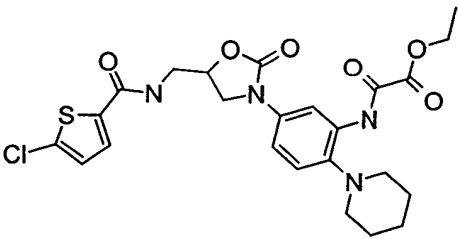
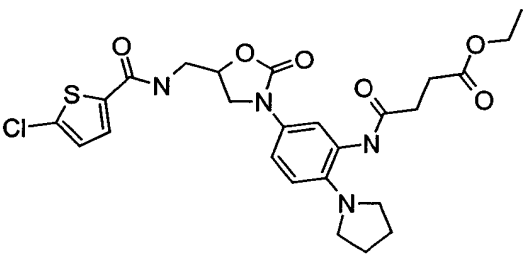
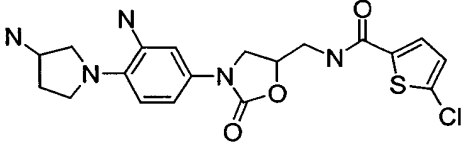
45

50

55

60

65

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

5

10

15

20

25

30

35

40

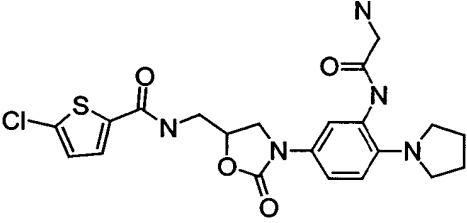
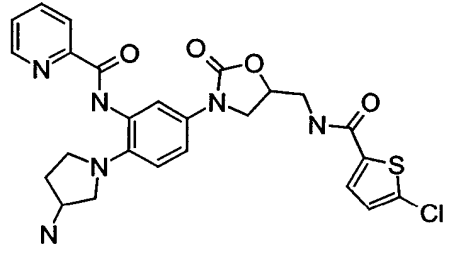
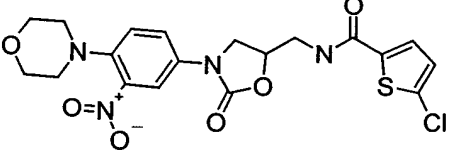
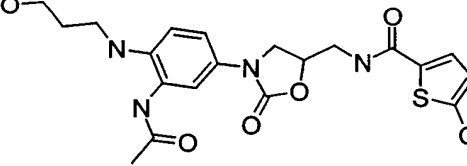
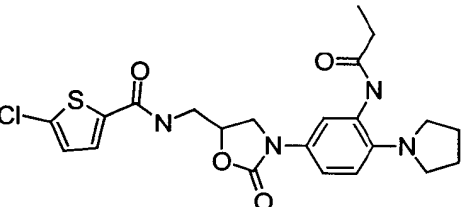
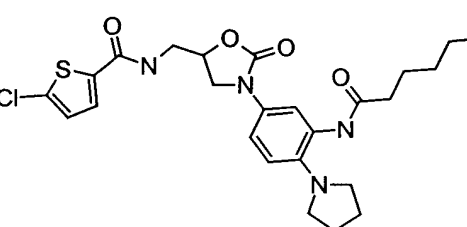
45

50

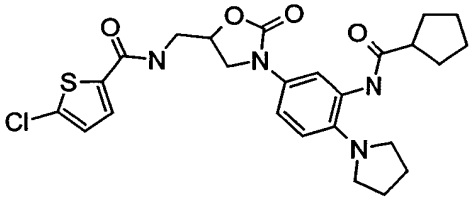
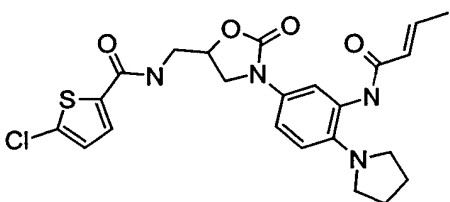
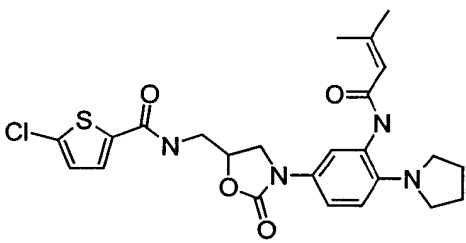
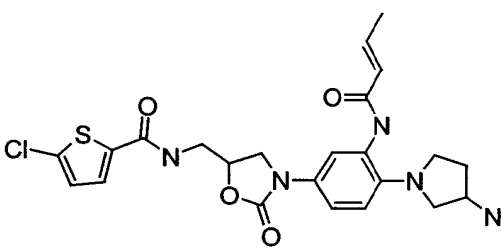
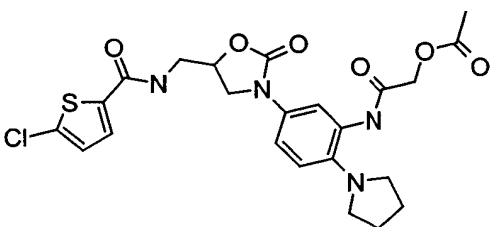
55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
5 182		2,31	93,3
15 20 25 183		2,7	100
30 184		3,91	51
35 40 185		2,72	75,2
45 50 186		3,17	46
55 60 187		4,61	50,2

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

5

10

15

20

25

30

35

40

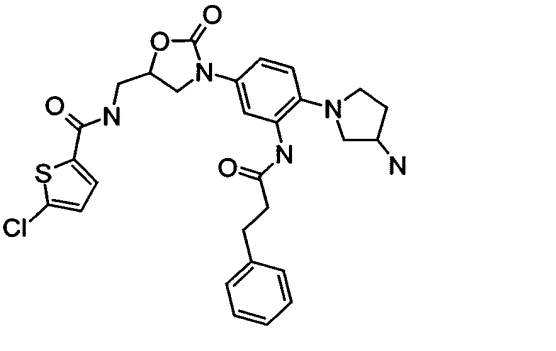
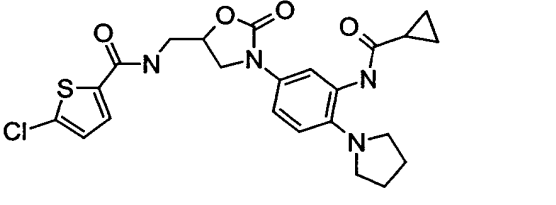
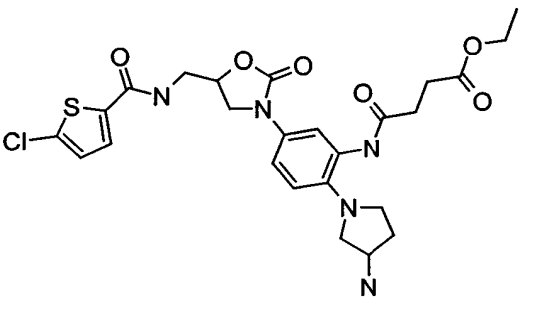
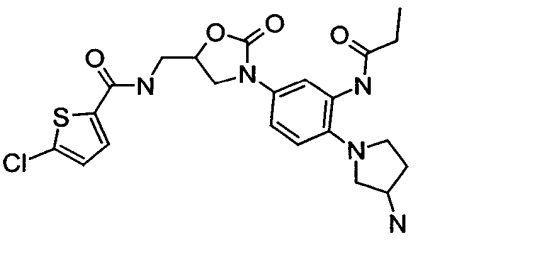
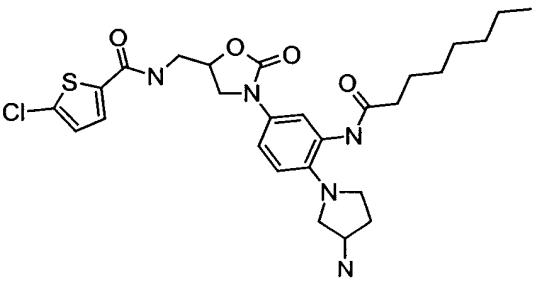
45

50

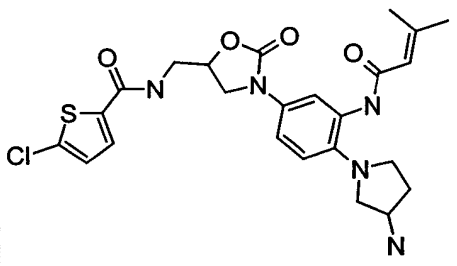
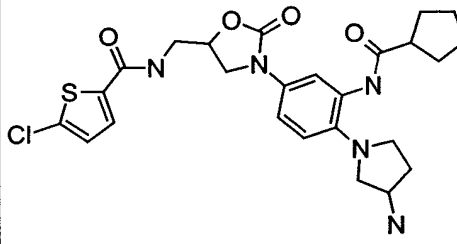
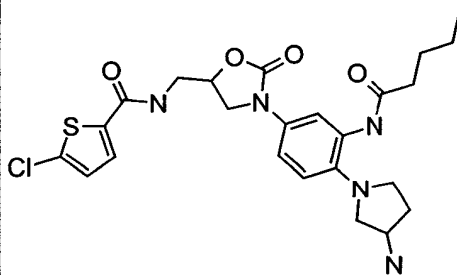
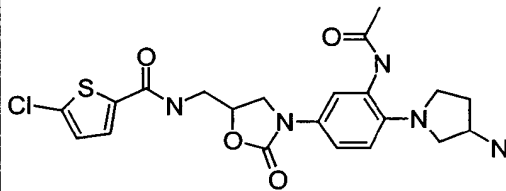
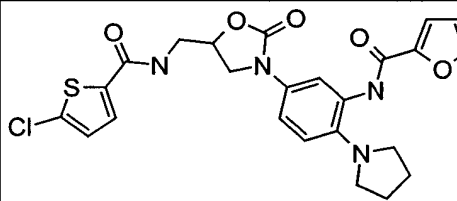
55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
5 193		2,87	50,1
10 15 20 25 194		3,25	71,1
30 35 40 195		2,66	67
45 50 196		2,4	52,1
55 60 197		3,13	48,9

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

5

10

15

20

25

30

35

40

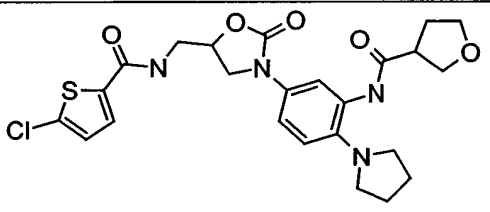
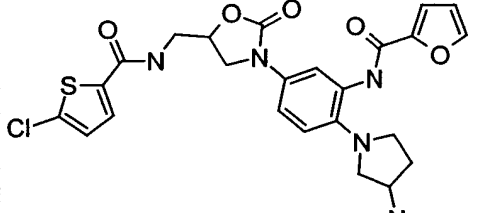
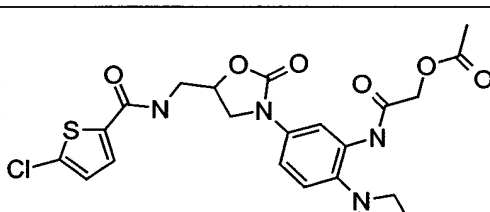
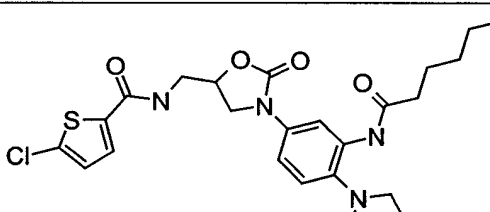
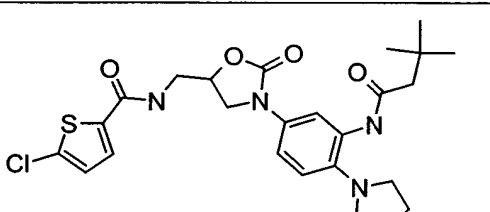
45

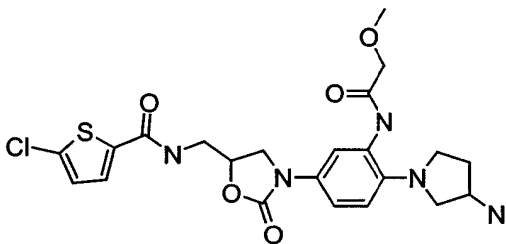
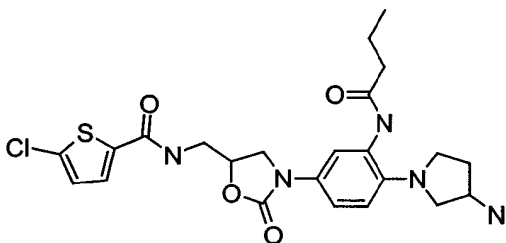
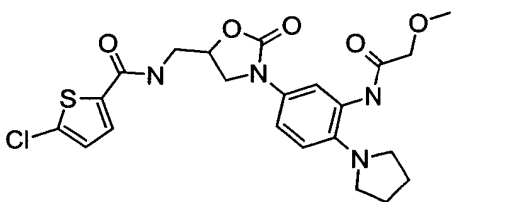
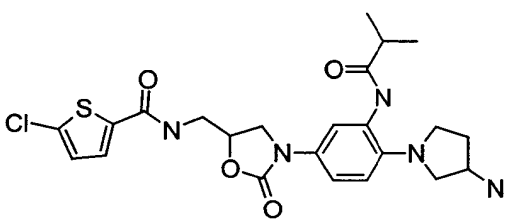
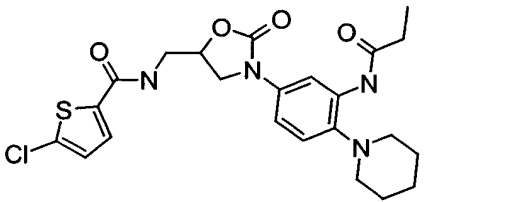
50

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

5

10

15

20

25

30

35

40

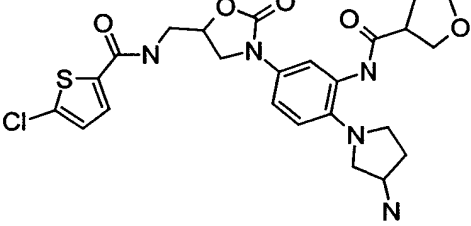
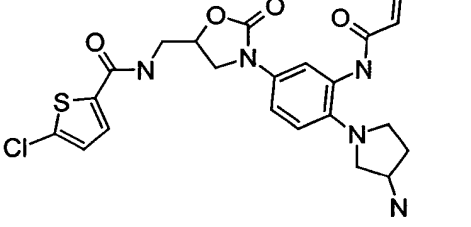
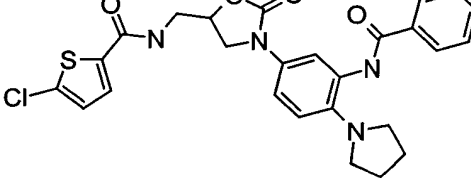
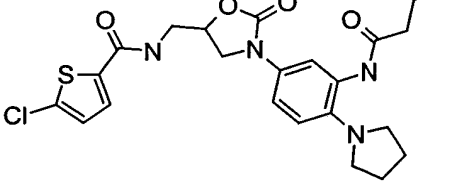
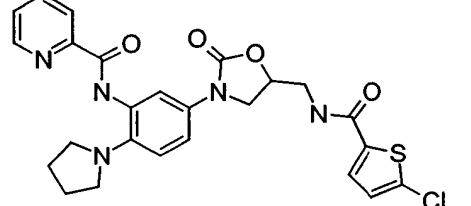
45

50

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	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

5

10

15

20

25

30

35

40

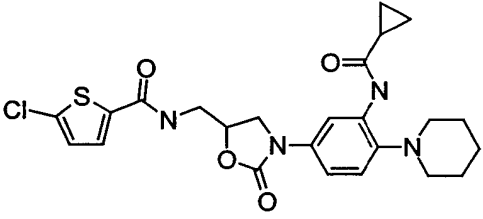
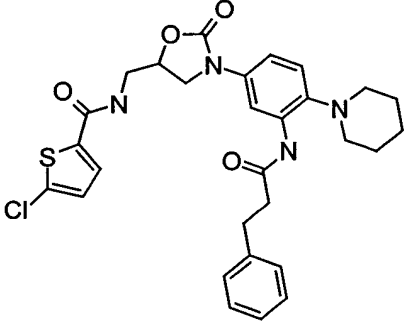
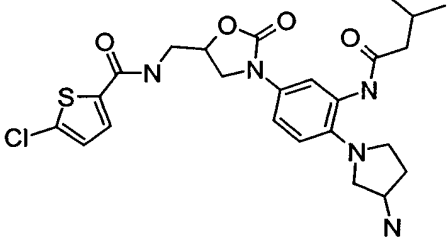
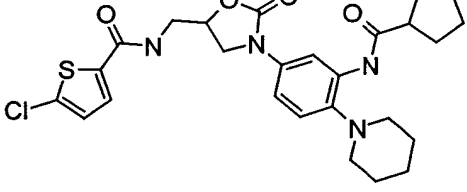
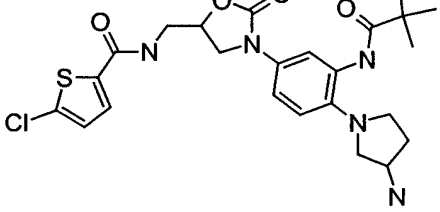
45

50

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

5

10

15

20

25

30

35

40

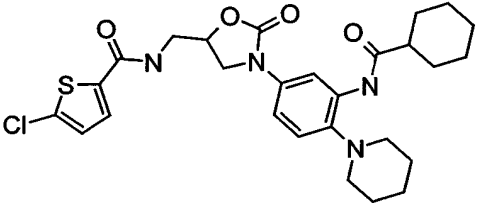
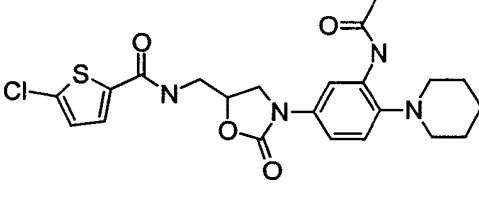
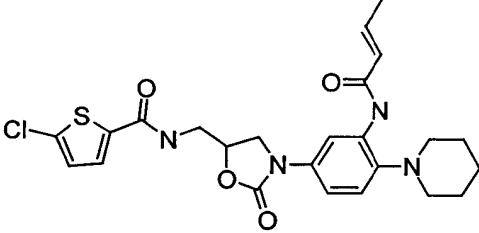
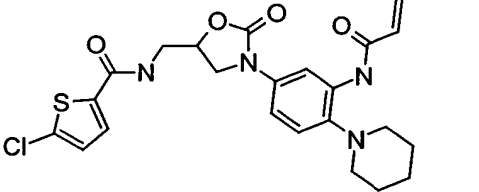
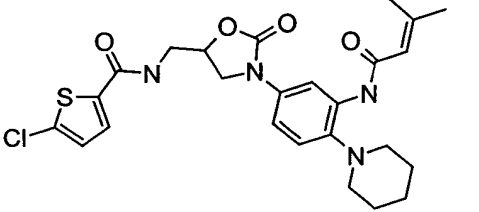
45

50

55

60

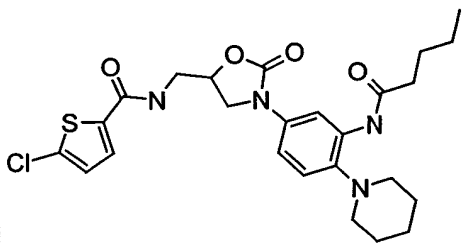
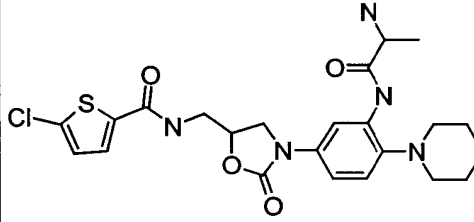
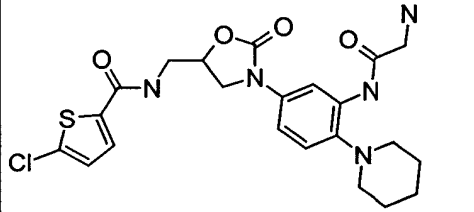
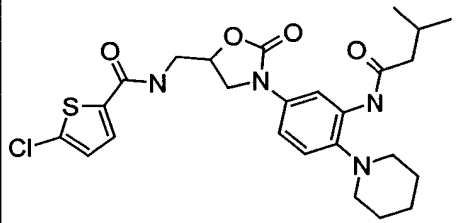
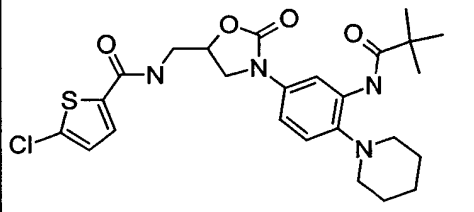
65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

5

10

15

20

25

30

35

40

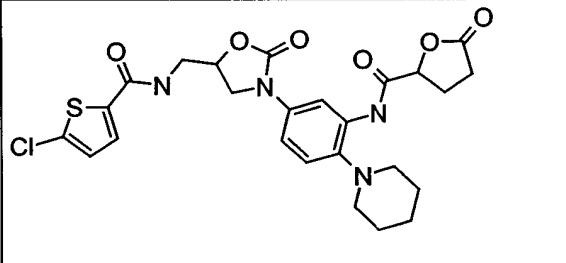
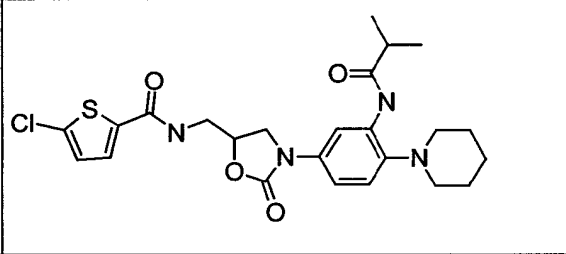
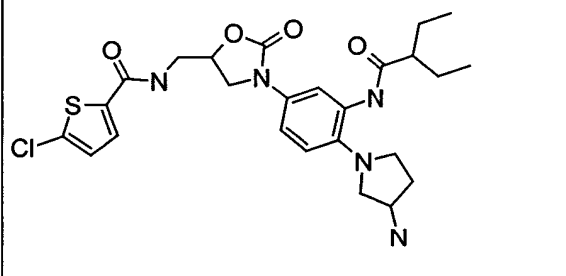
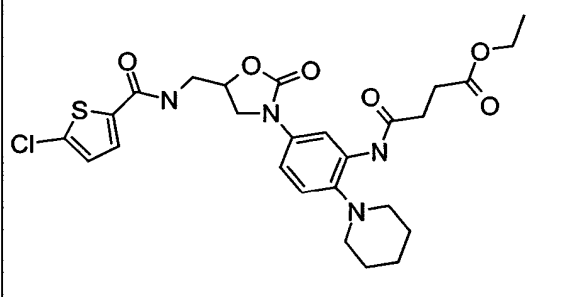
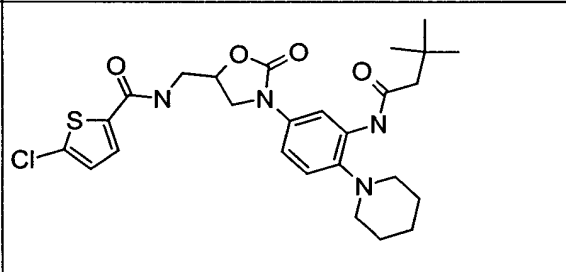
45

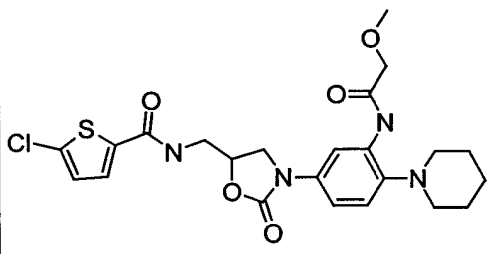
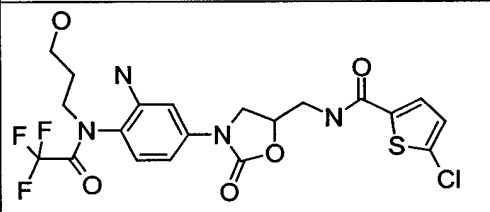
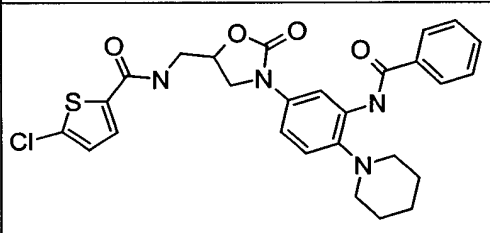
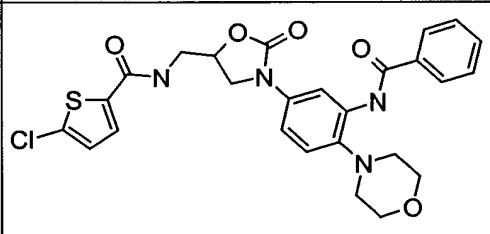
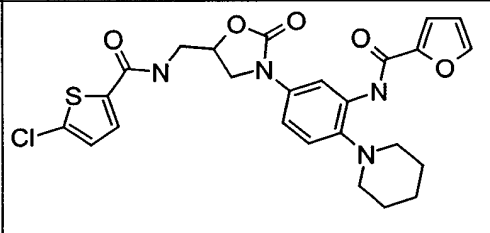
50

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8

5

10

15

20

25

30

35

40

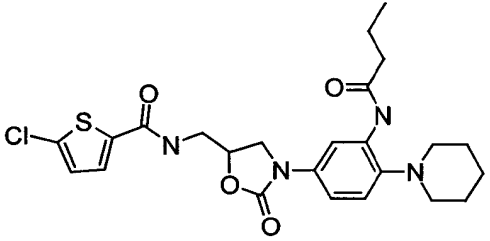
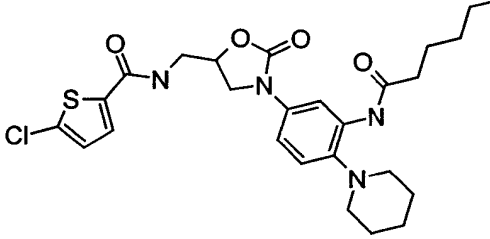
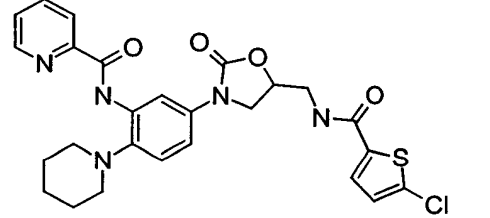
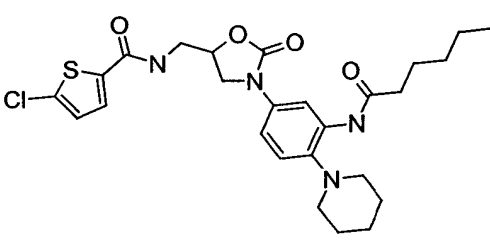
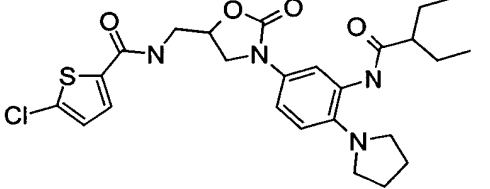
45

50

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	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

5

10

15

20

25

30

35

40

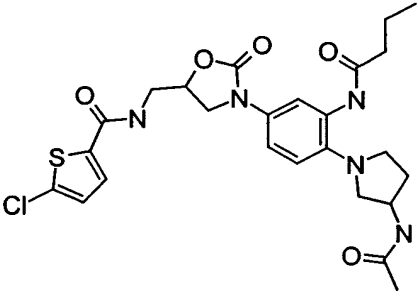
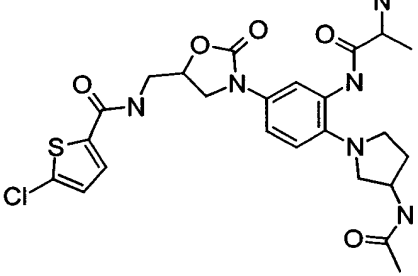
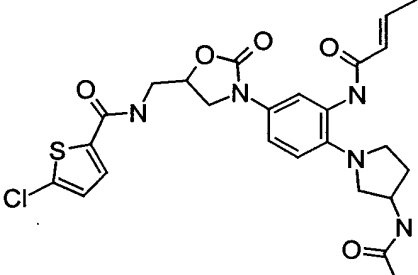
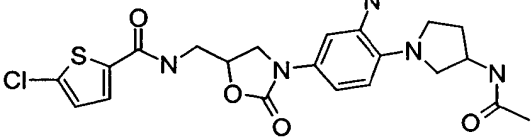
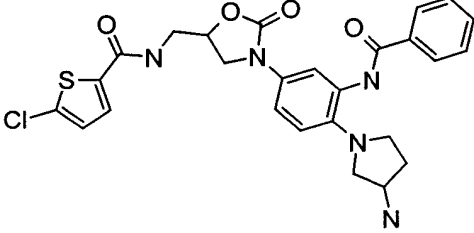
45

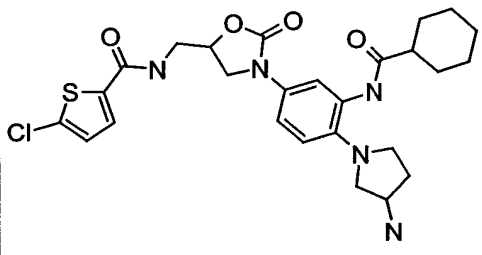
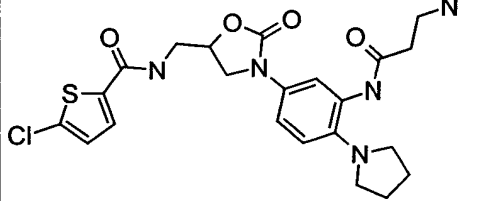
50

55

60

65

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	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

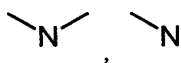
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

[0188] 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×2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9% Acetonitril/0.1% Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9% Wasser/0.1% Ameisensäure; Gradient:

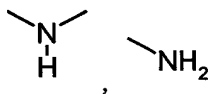
Zeit	A:%	B:%	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

[0189] Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

[0190] Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste



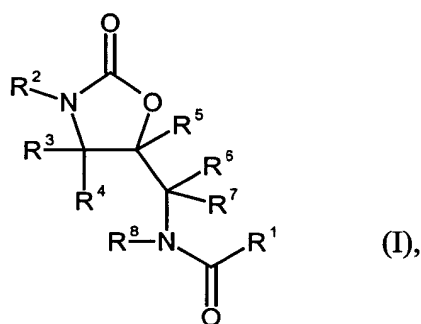
oder -O beinhalten, ist stets eine



oder -OH-Funktion gemeint.

Patentansprüche

- Kombinationen enthaltend
 - mindestens eine Verbindung der Formel (I)



in welcher

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R² 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,

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

die zuvor definierte 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,

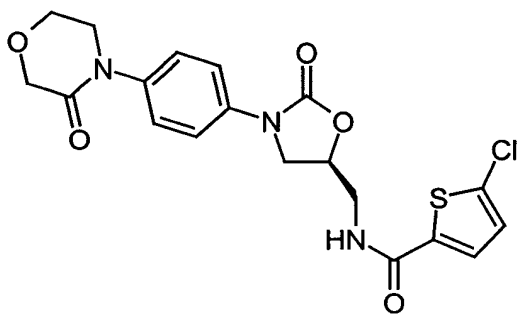
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen

und

B) mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.

2. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen ist.

3. Kombinationen nach Anspruch 1 oder 2, deren weitere pharmazeutische Wirkstoffe B) Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren sind.

4. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Oxazolidinone der Formel (1) und Kombinationswirkstoffe in geeigneter Weise kombiniert oder herstellt.

5. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

8. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

9. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

- Leerseite -

(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
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/008384 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/85, 417/12, A61K 31/4427, A61P 9/00, 15/00, 3/00, 29/00
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07324
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2002 (03.07.2002)
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 34 481.3 16. Juli 2001 (16.07.2001) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ROSENTERER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). SHIMADA, Mitsuyuki [JP/DE]; Mozartstr. 31, 40667 Meerbusch (DE). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). DIEDRICHS, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). KRAHN, Thomas [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE).

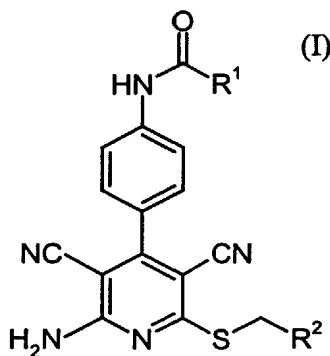
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3, 5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR-SELECTIVE LIGANDS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR-SELEKTIVE LIGANDEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for their production and to the use of said compounds as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.



WO 03/008384 A1



BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

SUBSTITUIERTE 2-THIO-3, 5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE
VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR-SELEKTIVE LIGANDEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschiedensten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich beispielsweise bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

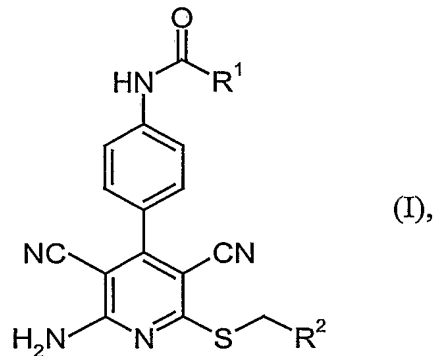
Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druckschrift K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten Adenosinrezeptor-Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641). Diese aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach oder gar nicht wirksam sind. Deshalb werden sie überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Darüber hinaus sind aus WO 00/125210 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine bekannt, die den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturell ähnlich sind. Die dort beschriebenen Verbindungen haben allerdings unvorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere besitzen Sie nur eine geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Auffindung bzw. Bereitstellung von Verbindungen, die die Nachteile des Standes der Technik vermeiden, d.h. insbesondere eine verbesserte Bioverfügbarkeit besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

5

R^1 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino bedeutet

und

10

R^2 Pyridyl oder Thiazolyl, die durch Halogen, Amino oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können, bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in

20 bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I) und deren Salze.

25

Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein.

Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als 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 beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermäßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

(C₁-C₄)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

5

(C₁-C₄)-Alkoxy steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy.

10

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im allgemeinen für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. 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.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

R¹ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet

und

25

R² 2-Pyridyl, Thiazol-4-yl oder Thiazol-5-yl, die durch Chlor, Amino oder Methyl substituiert sein können, bedeutet

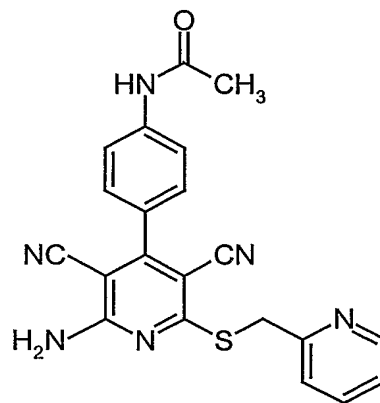
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^1 (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet, und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5 Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R^2 unsubstituiertes Pyridyl bedeutet, und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Verbindung mit der folgenden Formel



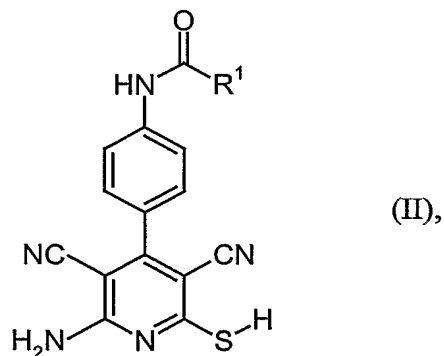
10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man

15

Verbindungen der Formel (II)

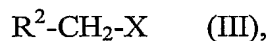


worin

R^1 die zuvor angegebene Bedeutung hat,

5

mit Verbindungen der Formel (III)



10 worin

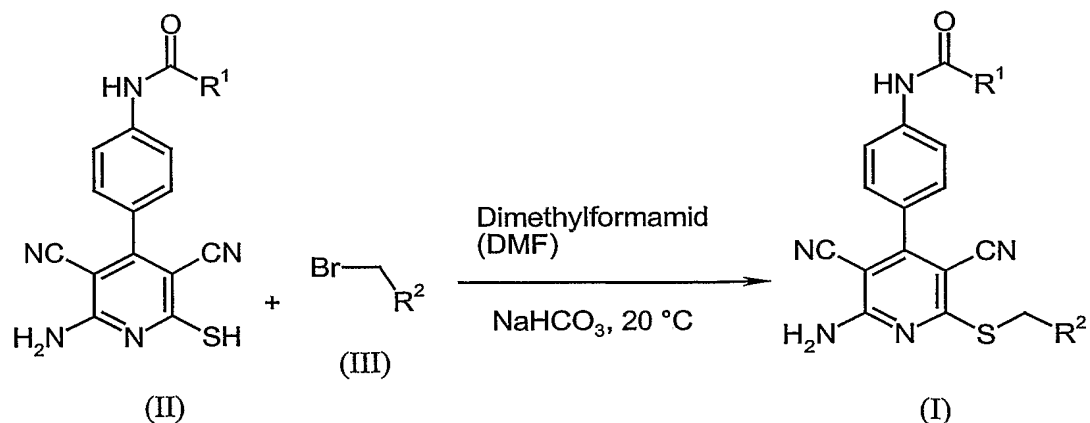
R^2 die zuvor angegebene Bedeutung hat, und X für eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder für Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl, steht,

15

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umsetzt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

20



Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole

wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Lösemittel ebenso geeignet. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder aber Amine wie Triethylamin und Pyridin. Bevorzugt sind die Alkalicarbonate und -hydrogencarbonate.

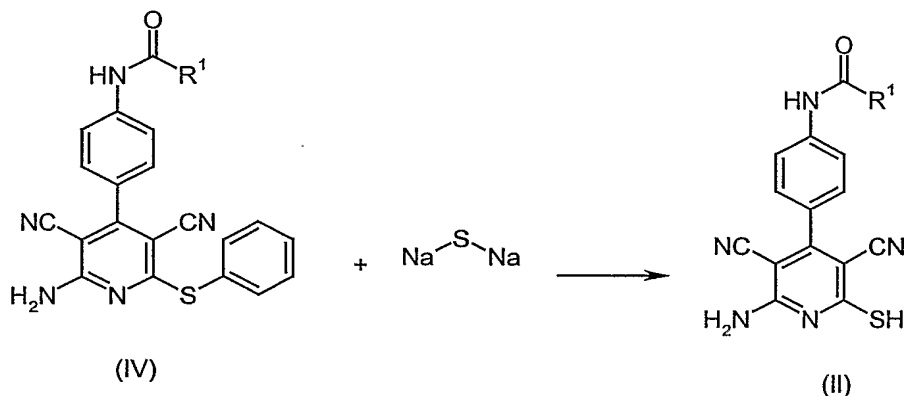
Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur $+140^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von -78°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formeln (II) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formel (II) können auch aus Verbindungen der Formel (IV) durch Umsetzung mit einem Alkalisulfid hergestellt werden. Diese Herstellungsmethode kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Alkalisulfid wird vorzugsweise Natriumsulfid in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (IV) eingesetzt.

Als Lösungsmittel geeignet sind alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Pyridin und Acetonitril. Besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +140°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5 Die Verbindungen der Formel (III) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf
10 die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

- Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981);
- Elnagdi et al., Z. Naturforsch.47b, 572-578 (1991).

15

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

20 Gegenüber dem Stand der Technik verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) über verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere über eine verbesserte Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Die Verbindungen der Formel (I) sind allein oder in Kombination mit einem oder
25 mehreren anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen). Geeignete Kombinationswirkstoffe sind insbesondere Wirkstoffe zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten wie beispielsweise insbesondere Nitrate, Betablocker, Calciumantagonisten oder
30 Diuretika.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäßkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

Weitere Indikationsgebiete, für die sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin auch von neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Schmerzzuständen und Krebs.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasien, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

Des weiteren kommen die Verbindungen der Formel (I) auch beispielsweise insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Leberfibrose und Leberzirrhose in Betracht.

5 Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der
10 Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder
15 Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch
ihre Wirkung als Liganden an Adenosin-A1- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren
erklären.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

25 Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal wie beispielsweise bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie beispielsweise transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind
30 insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation beispielsweise

als subkutanes Depot zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

5 Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 10 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

15 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiemittel.

20 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat). 25

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin 30 mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, insbesondere etwa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bis etwa 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die
5 Menge etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg , vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 5 mg/kg , insbesondere etwa 0,1 bis etwa 1 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, indi-
10 viduellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.
15

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung

5 Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz schnell entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer
10 Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

15

II. Bestimmung des Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Agonismus

a) Indirekte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über Genexpression

20 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1-Rezeptoren sind über Gi-Proteine und die Adenosin A2a- und A2b-Rezeptoren über Gs-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen
25 Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert, indem mehrere Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung variiert werden.
30 Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen werden in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well
5 Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37 °C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM Natriumchlorid, 5 mM Kaliumchlorid, 2 mM Calciumchlorid, 20 mM HEPES, 1 mM Magnesiumchlorid · 6 H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden dreimal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen
10 pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für vier Stunden bei 37 °C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 %
15 Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiothreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50 % aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem
20 Kamerasystem gemessen. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine
25 receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

In der folgenden Tabelle 1 sind Werte für die Rezeptorstimulation der Verbindung aus Beispiel 1 bei verschiedenen Konzentrationen an verschiedenen Adenosin-Rezeptor Subtypen angegeben.

30

Tabelle 1: Adenosin-Rezeptorstimulation der Verbindung aus Beispiel 1 bei verschiedenen Konzentrationen

Rezeptorsubtyp	Konzentration der Verbindung aus Beispiel 1		
	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol
A1	5	9	44
A2a	57	24	1
A2b	88	64	29

5 Angegeben sind die %-Werte des entsprechenden Referenzstimulus. Die Messwerte für den A2a- und den A2b-Rezeptor sind Angaben in Prozent der maximalen Stimulation durch NECA; die Messwerte für den A1-Rezeptor sind Angaben in Prozent nach direkter Vorstimulation der Adenylatcyclase durch 1 μ molar Forskolin (entspricht 100 %-Wert). A1-Agonisten zeigen entsprechend eine Abnahme der
 10 Luciferase-Aktivität (Messwert kleiner 100 %).

b) Direkte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über cAMP-Nachweis

15 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem konventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Deutschland).

20

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-
 25 Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J.,

Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5 Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase,
10 so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit
15 NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), das mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures
20 and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996) 501-530).

III. Pharmakokinetische Untersuchungen

25 Pharmakokinetische Daten wurden nach i.v.- sowie nach p.o.-Gabe verschiedener Substanzen als Lösung an Mäusen, Ratten und Hunden ermittelt. Hierzu wurden bis 24 Stunden nach Applikation Blutproben gesammelt. In den daraus gewonnenen Plasmaproben wurden die Konzentrationen der unveränderten Substanz mittels bioanalytischer Methoden (HPLC oder HPLC-MS) bestimmt. Anschließend wurden
30 aus den so erhaltenen Plasmakonzentrations-Zeitverläufen pharmakokinetische

Parameter ermittelt. In der folgenden Tabelle 2 sind die Bioverfügbarkeiten bei verschiedenen Species angegeben.

Tabelle 2: Bioverfügbarkeiten nach oraler Gabe

5

	Maus	Ratte	Hund
Verbindung aus Beispiel 22 aus WO 00/125210	nicht bestimmbar* (bei 3 mg/kg p.o)	nicht bestimmbar* (bei 10 mg/kg p.o)	1,47 % (bei 1 mg/kg p.o)
Verbindung aus Beispiel 1	22,1 % (bei 1 mg/kg p.o)	4,6 % (bei 1 mg/kg p.o)	48,2 % (bei 1 mg/kg p.o)

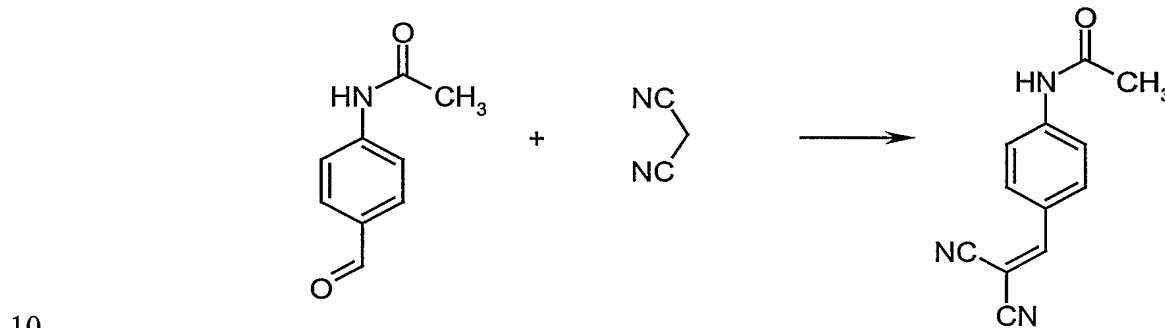
* Plasmaspiegel zu allen Messzeitpunkten unterhalb der Bestimmungsgrenze
($<1 \mu\text{g/l}$)

B. Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

5 **N-(4-{2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-4-pyridinyl}-phenyl)acetamid**

1. Stufe:

N-[4-(2,2-Dicyanovinyl)phenyl]acetamid

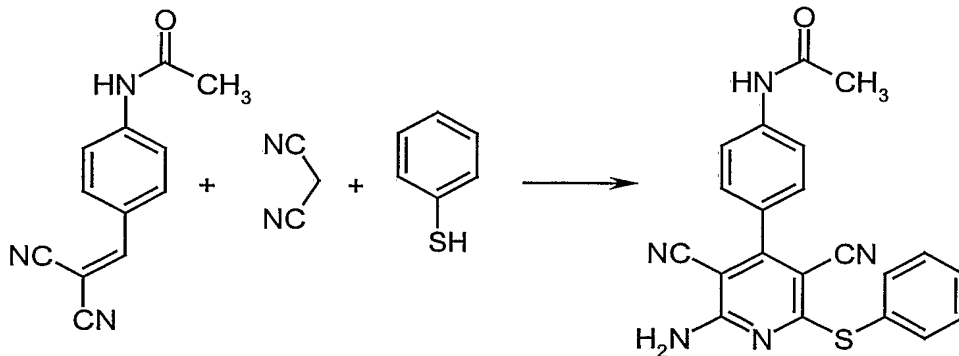


311.4 g (1.9 Mol) 4-Acetaminobenzaldehyd und 131 g (1.99 Mol) Malononitril werden in 1330 ml Ethanol vorgelegt und mit 6 ml Piperidin versetzt. Es wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die

15 Kristalle abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 318 g (79 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 211; gefunden $[M+H]^+ = 212$

2. Stufe:**N-[4-[2-amino-3,5-dicyano-6-(phenylsulfanyl)-4-pyridinyl]phenyl]acetamid**

5

318 g (1.5 Mol) N-[4-(2,2-dicyanovinyl)phenyl]acetamid, 99 g (1.5 Mol) Malononitril und 166 g (1.5 Mol) Thiophenol werden in 2000 ml Ethanol vorgelegt und mit 6.7 ml Triethylamin versetzt. Es wird 2 Stunden unter Rückfluss gerührt, dabei findet Kristallisation statt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Produkt abgesaugt und i.V. getrocknet.

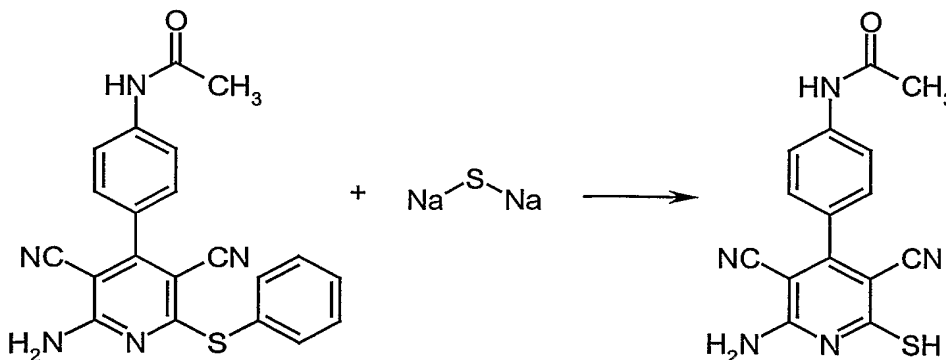
10

Ausbeute: 170.3 g (29 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 385; gefunden $[M+H]^+ = 386$

3. Stufe:

15

N-[4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenyl]acetamid

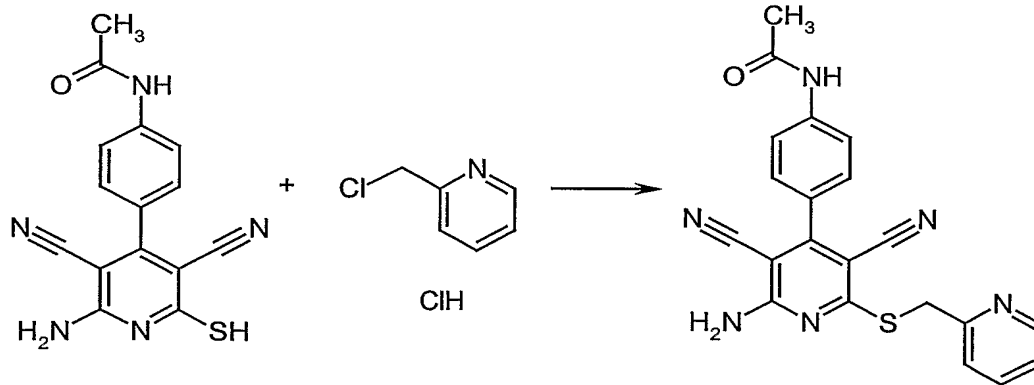
30.83 g (80 mmol) N-{4-[2-amino-3,5-dicyano-6-(phenylsulfanyl)-4-pyridinyl]-phenyl}-acetamid werden in 120 ml DMF unter Argon gelöst, 9.36 g (120 mmol) Natriumsulfid werden zugegeben und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird eine Lösung von 20 ml 1N wässriger HCl in 44 ml Wasser bei 40 bis 65°C zugetropft, die dabei entstandenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in 200 ml Methanol suspendiert und 5 Minuten unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird abgesaugt, mit Methanol und Diethylether gewaschen und i.V. getrocknet.

Ausbeute: 24.5 g (88 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 309; gefunden $[M+H]^+ = 310.1$

4. Stufe:

N-(4-{2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-4-pyridinyl}-phenyl)acetamid



9.28 g (30 mmol) N-[4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenyl]-acetamid, 7.38 g (45 mmol) 2-Picolylchlorid Hydrochlorid und 10.08 g (120 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 100 ml DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden werden 100 ml Wasser bei 40 bis 50°C zugetropft. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die gelborangen Kristalle abgesaugt und i.V. getrocknet. Ausbeute: 10.42 g (86 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 400; gefunden $[M+H]^+ = 401$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.1$ (s, 3H), 4.6 s (2H), 7.4 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (m, 3H), 8.1 (s breit, 2H), 8.5 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).

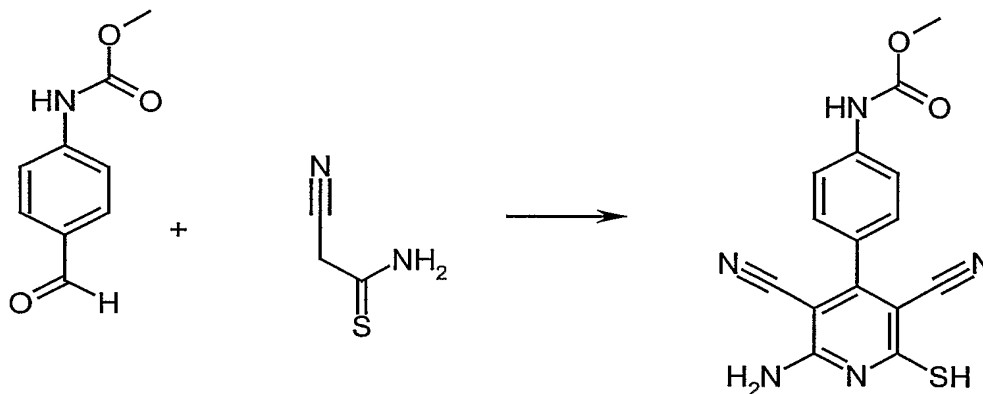
Beispiel 2

5 **Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl)-4-pyridinyl)phenylcarbamate**

1. Stufe:

Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenylcarbamate

10



15

20

8.5 g (47.4 mmol) Methyl 4-formylphenylcarbamate (Witek et al, Journal f. Prakt. Chemie 321, 804-812 (1979)), 9.5 g (94.9 mmol) Cyanthioacetamid und 9.6 g (94.88 mmol) N-Methylmorpholin werden 3 Stunden in Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen wird der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol versetzt und filtriert. Das Filtrat wird nach Aufziehen auf Kieselgur durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 100:2 bis 100:6) gereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 200 ml 1 N wässriger Natronlauge gelöst und filtriert. Das Filtrat wird mit 300 ml 1 N wässriger Salzsäure versetzt, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und i.V. getrocknet.

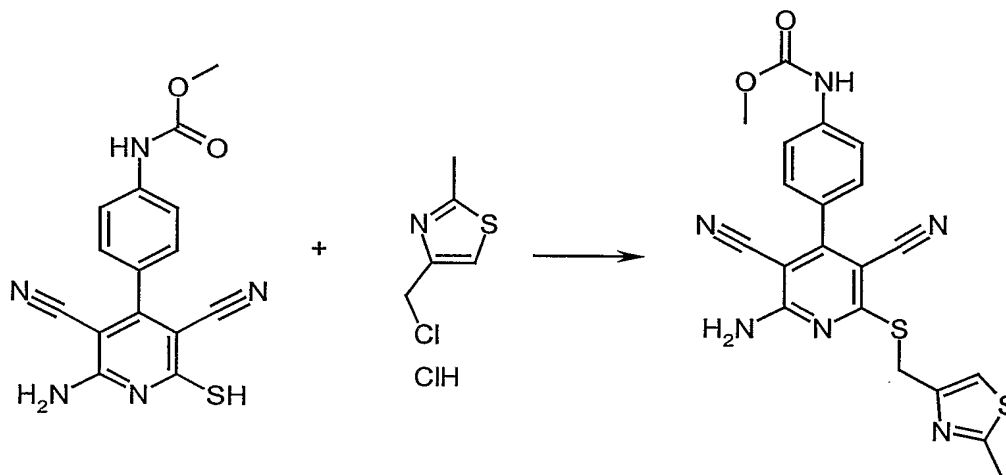
Ausbeute: 2.7 g (17 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 325; gefunden $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.7$ s (3H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s breit, 2H), 10.0 (s, 1H)

2. Stufe:

5 **Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl)-4-pyridinyl)phenylcarbamate**



10 32.5 mg (0.1 mmol) Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenylcarbamate und 27.6 mg (0.15 mmol) 4-(Chloromethyl)-2-methyl-1,3-thiazol Hydrochlorid werden zusammen mit 33.6 (0.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 0.4 ml DMF über Nacht geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und durch präparative HPLC gereinigt.

15 Säule: Nucleosil 5C18 Nautilus, 5 μm , 20X50 mm,

Vorsäule: Gromsil ODS 4 HE 15 μm 10x20 mm.

Flussrate: 25 ml/min.

Gradient (A = Acetonitril, B=Wasser + 0.3% Trifluoressigsäure):

20

0 min	10% A;
2 min	10% A;
6 min	90% A;
7.00 min	90% A;
7.10 min	10% A;

8 min 10% A.

Detektion: 220 nm. Injektionsvolumen: 600 μ l

Die Produktfraktion wird im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 15.8 mg (36 % d.Th.)

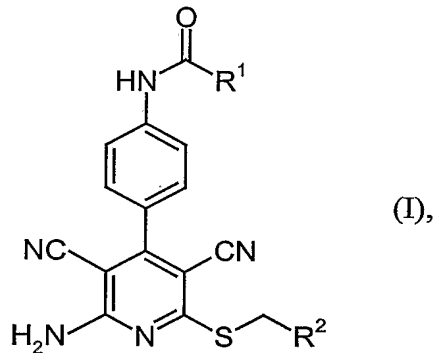
5 Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 436; gefunden $[M+H]^+ = 437$

Verwendete Abkürzungen:

DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazino]ethansulfonsäure
d. Th.	der Theorie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
Tris	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol
i. V.	im Vakuum

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

R^1 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino
bedeutet

10

und

R^2 Pyridyl oder Thiazolyl, die durch Halogen, Amino oder (C₁-C₄)-Alkyl
substituiert sein können, bedeutet

15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

20

worin

R^1 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder
tert.-Butyl bedeutet

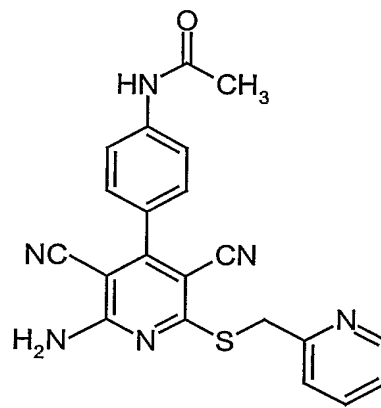
25

und

R^2 2-Pyridyl, Thiazol-4-yl oder Thiazol-5-yl, die durch Chlor, Amino oder Methyl substituiert sein können, bedeutet

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 mit der folgenden Struktur



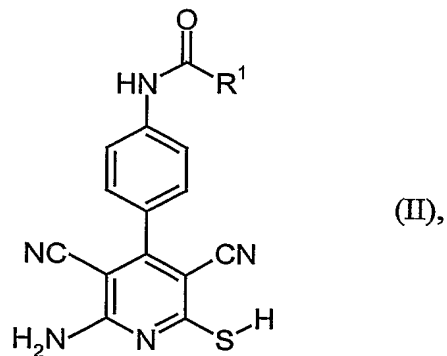
10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

15

Verbindungen der Formel (II)

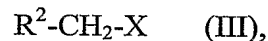


worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

mit Verbindungen der Formel (III)



10

worin

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und X für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

15

umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

20

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

25

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.
- 5 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.
- 10 11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, von Leberfibrose und Leberzirrhose und Diabetes.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/85 C07D417/12 A61K31/4427 A61P9/00 A61P15/00
 A61P3/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application claims; examples 22, A397, A398	1-11
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 6, 1998, pages 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 cited in the application the whole document	1,5-11

 Further documents are listed in the continuation of box C.

 Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2002

Date of mailing of the international search report

05/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07324

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			BR	0014679 A	02-07-2002
			CZ	20021143 A3	17-07-2002
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			EP	1240145 A2	18-09-2002
			NO	20021449 A	07-05-2002
			SK	4342002 A3	06-08-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07D213/85 A61P3/00	C07D417/12 A61P29/00
A61K31/4427	A61P9/00	A61P15/00
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 22,A397,A398	1-11
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, Bd. 6, 1998, Seiten 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,5-11
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
^{*A*} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
^{*E*} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
^{*L*} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
^{*O*} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
^{*P*} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
^{*T*} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
^{*X*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
^{*Y*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
^{*Z*} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
25. November 2002	05/12/2002	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bosma, P	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07324

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0125210 A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
		AU 7778000 A	10-05-2001
		BR 0014679 A	02-07-2002
		CZ 20021143 A3	17-07-2002
		WO 0125210 A2	12-04-2001
		EP 1240145 A2	18-09-2002
		NO 20021449 A	07-05-2002
		SK 4342002 A3	06-08-2002

(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
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/035133 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 31/16

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11402

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Oktober 2002 (11.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 52 460.9 24. Oktober 2001 (24.10.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). KALBE, Jochen [DE/DE]; Immigrather Str. 58a, 42799 Leichlingen (DE). LEDWOCH, Wolfram [DE/DE]; Zum Stadion 17, 40764 Langenfeld (DE). MEULIEN, Didier [FR/DE]; Sadowastr. 35, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

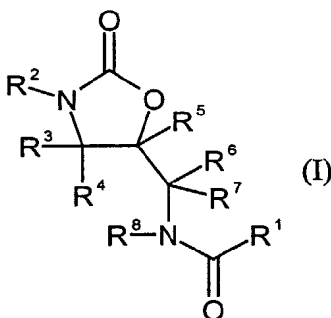
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STENTS

(54) Bezeichnung: STENTS



(57) Abstract: The invention concerns stents containing compounds of formula (I) and methods for making said stents as well as their use.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I) (I), Verfahren zur Herstellung dieser Stents und ihre Verwendung.



WO 03/035133 A1

Stents

Die vorliegende Erfindung betrifft Blutgerinnungsfaktor Xa enthaltende Stents, Verfahren zur Herstellung dieser Stents und ihre Verwendung, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenosen.

Arteriosklerotisch bedingte Koronarerkrankungen werden unter anderem mit der heutzutage üblichen Methode der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) behandelt. Hierzu wird ein Ballonkatheter in die verengte oder verschlossene Arterie eingeführt, diese wird dann durch Expansion des Ballons geweitet und der Blutfluss somit wiederhergestellt. Hierbei ist der akute, direkt nach der PTCA auftretende (akute Restenose) oder der spätere, subakute (Restenose) Wiederverschluss des Blutgefäßes ein Problem, das in ca. 30 % der Fälle auftritt.

Das Risiko einer akuten Restenose kann durch Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern verringert werden. Außerdem kann eine mechanische Stützung der Koronarwand durch ein üblicherweise zylinderförmiges und expandierbares Geflecht (Stent) erfolgen, das in das erkrankte Gefäß eingeführt und am Ort der Stenose entfaltet wird, um die verengte Stelle zu öffnen und durch Abstützung der Blutgefäßwand dieses offenzuhalten. Auch wenn durch diese Methode das Restenose-Risiko leicht gesenkt werden kann, so steht doch zur Zeit keine überzeugende Therapie für die subakute Restenose zur Verfügung.

Derzeit werden Antikoagulantien wie beispielsweise Heparin; Plättchenaggregationshemmer wie beispielsweise Aspirin, Clopidogrel (Plavix) oder Ticlopidin (Ticlid); oder GlycoproteinIIb/IIIa-Antagonisten wie beispielsweise Abciximab systemisch bei der Stentbehandlung eingesetzt.

Eine neuere Möglichkeit zur Behandlung der Restenose besteht in der lokalen Gabe des Wirkstoffs mittels eines Stents, der den Wirkstoff freisetzt. Die Kombination von

- 2 -

Wirkstoff und Stent ermöglicht eine medikamentöse Behandlung und mechanische Stabilisierung in einer Anwendung.

5 So ermöglicht die Verbindung von Stents mit Antikoagulantien eine hohe lokale Konzentration an Wirkstoff, ohne dass es zu den unerwünschten systemischen Nebenwirkungen (z.B. Blutungen oder Schlaganfall) kommt.

10 Hierzu können Stents mit wirkstoffhaltigen Lackmaterialien überzogen werden. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Diffusion aus dem Lack oder durch Abbau des Lackes bei Anwendung von bioabbaubaren Lacksystemen.

15 Eine andere bereits beschriebene Möglichkeit ist die Präparation von kleinen Kavitäten bzw. Mikroporen in der Stentoberfläche, in die der Wirkstoff oder auch wirkstoffhaltige polymere Lacksysteme eingebettet werden (siehe beispielsweise EP-A-0 950 386). Anschließend kann ein wirkstofffreier Lack aufgebracht werden. Die Freisetzung erfolgt durch Diffusion oder Degradation oder durch eine Kombination beider Prozesse.

20 Darüber hinaus können wirkstoffhaltige Stents durch Schmelzeinbettung des Wirkstoffs in einen polymeren Träger z.B. mit Hilfe von Spritzgussverfahren hergestellt werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt bei diesen Stents in der Regel durch Diffusion.

25 Für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und Restenosen nach der PTCA sind Blutgerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren als Wirkstoffe in besonderer Weise geeignet.

30 So spielt der Blutgerinnungsfaktor Xa eine Rolle bei der Proliferation vaskulärer Glattmuskelzellen (VSMC, vascular smooth muscle cells). Die Migration und Proliferation der VSMC infolge einer Verletzung des Endothels und die daraus resultierende Bildung einer Neointima tragen hauptsächlich zur Ausbildung von Restenose

und Atherosklerose bei. Thrombozyten, Thrombin und weitere Komponenten des thrombotischen Prozesses sind wichtige Faktoren in der Neointima-Bildung. Die Serinprotease Thrombin, dessen Bildung durch den Blutgerinnungsfaktor Xa moduliert wird, übt zusätzlich zu ihrer Wirkung im Plasmagerinnungssystem weitere zelluläre Effekte über ihren spezifischen Rezeptor aus. Durch diesen Mechanismus aktiviert es Thrombozyten und wirkt als starkes Mitogen für endotheliale Zellen, VSMC, Bindegewebszellen und Makrophagen.

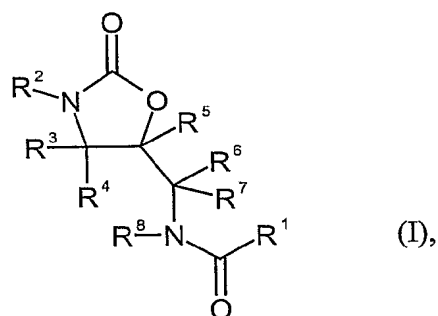
Die mitogene Wirkung des Blutgerinnungsfaktors Xa erfolgt indirekt über den thrombozytenbasierten Wachstumsfaktor (PDGF, platelet-derived growth factor) Rezeptor-Tyrosinkinase-Pfad und führt zur Aktivierung der mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK, mitogen-activated protein kinases), bei denen es sich um intrazelluläre Mediatoren der Zellproliferation handelt. Die durch den Blutgerinnungsfaktor Xa modulierte VSMC-Proliferation beeinflusst den Wiederverschluss von Gefäßen und die Restenose nach Angioplastie.

So lässt sich durch spezifische Hemmung des Blutgerinnungsfaktors Xa die intimale Hyperplasie nach vaskulär-endothelialer Beschädigung und damit die Restenosequote nach erfolgreicher Angioplastie verringern, indem die mitogenen Effekte des Blutgerinnungsfaktors Xa selbst verringert werden und/oder die Bildung des potenten Mitogens Thrombin verringert wird (M. M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, in: M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol (Hsg.), Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Philadelphia 1998, S. 175-176).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich für diese Art von Behandlung Oxazolidinone der Formel (I) eignen, die insbesondere als Antikoagulantien und als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa wirken und in WO 01/47919 ausführlich beschrieben sind. Die dort im allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.

- 4 -

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Stents, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I)



5

in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

10

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

20

worin

R¹ 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; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert

25

sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

5

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

10

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

15

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

20

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;

25

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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

30

der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- 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; Tri-
5 fluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-
Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alka-
noyloxymethoxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷;
-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl
und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

10

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert
sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹;
-CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

15

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

20

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl,
Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

und/oder

25

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ 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

30

- 7 -

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino- (C₁-C₄)-alkyl, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ oder -COR³³ bedeuten,

5

wobei

R³³ (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₅-C₁₀)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,

10

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

20

worin

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

25

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

30

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 (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

15 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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

25 der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

30 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; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Hetero-

arylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷;
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-
 Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

5 wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substi-
 tuiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷;
 -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei:

10

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

15

und/oder

20

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ 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

25

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Was-
 serstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl,
 (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-
 (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-
 Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder
 -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,

30

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

5

Besonders bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

worin

10 R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

15

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

20

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

25

wobei:

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

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,

30

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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

10 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; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

15 wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

25

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

30

und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ 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

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

10

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Stents, enthaltend Verbindungen der Formel (I),

20

worin

R¹ für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

25

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

30

B-M-A-,

B-,

B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

5 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;

15 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, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;

20 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- 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; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

30 wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe

- 14 -

von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und
-C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei:

5

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder
Cyclohexyl bedeuten

und/oder

15

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ 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 unterschied-
lichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,
und

20

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Was-
serstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
(C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl,
Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-
carbonyl bedeuten,

25

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für
(C₁-C₄)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

30

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

worin

5

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:

10

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

15

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

20

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

wobei

25

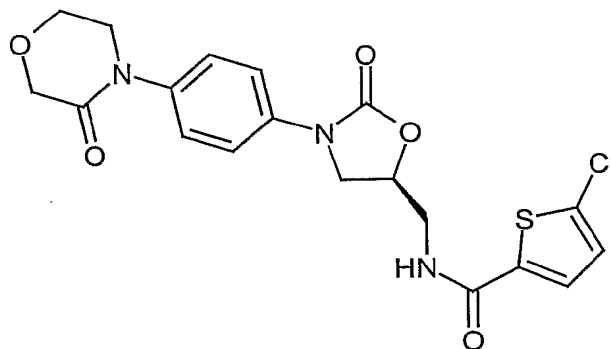
die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

30

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

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

5 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei ein Stent, enthaltend die Verbindung aus Beispiel 44 der WO 01/47919 mit der folgenden Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und/oder Hydrate.

10 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 Herstellung eines Arzneistoff(e) enthaltenden Freisetzungssystems, insbesondere eines Arzneistoff(e) enthaltenden Stents.

20 Außerdem beschreibt die vorliegende Erfindung ein Freisetzungssystem, insbesondere einen Stent, das eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen, enthält, das eine gezielte Freisetzung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) sowie von weiteren gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffen am Wirkort (drug targeting) ermöglicht und somit zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Restenose und/oder
25 Thrombosen, insbesondere nach PTCA geeignet sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenose, wobei eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit einem Stent angewendet werden. Bei dieser Anwendung kann die Verbindungen der Formel (I) entweder systemisch oder vorzugsweise in Form eines Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Stents eingesetzt werden.

Während mit den bisher zur Verfügung stehenden Wirkstoffen und Stents nicht in allen Fällen ein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann, ermöglicht die neue Kombination von Verbindungen der Formel (I) mit einem Stent eine effektivere Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen und/oder Restenose. Durch lokale Applikation von Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit einem Stent gelingt es, die zur Verhinderung von Thrombosen und/oder Restenose erforderliche Dosis des Arzneistoffs zu senken. Somit können unerwünschte 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 und/oder Restenose geeigneten Wirkstoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin oder Clopidogrel erfolgen. Bevorzugt ist eine zusätzliche systemische Behandlung mit Verbindungen der Formel (I), insbesondere durch orale Gabe.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Freisetzungssysteme werden übliche Stents verwendet, wobei der Stentgrundkörper entweder aus Metallen oder nicht abbaubaren Kunststoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyurethan und/oder Polytetrafluorethylen (PTFE) besteht. Weiterhin werden als Stentgrundkörper Stents mit verschiedenen Konstruktionen des Metallgeflechts, die verschiedene Oberflächen und

Faltungsprinzipien ermöglichen und wie zum Beispiel in der WO 01/037761, WO 01/037892 beschrieben, verwendet.

5 Diese Stents werden mit den Verbindungen der Formel (I) beschichtet und/oder befüllt. Alternativ können Verbindungen der Formel (I) bei nichtmetallischen Stents direkt in das zur Herstellung der Stents verwendete Material eingearbeitet werden.

10 Zur Beschichtung oder Befüllung 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.

15 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; Polyiminocarbonate; Polyphosphazene und Poly(ether-ester)-Copolymere als polymere Träger verwendet.

20

25 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 oder gefüllten Stents 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 den Stent aufgetragen. Nach anschließender oder gleichzeitiger Entfernung des Lösungsmittels entsteht so der mit wirkstoffhaltigem Lack versetzte Stent. Alternativ können auch Mischungen von Verbindungen

30

der Formel (I) und Träger aufgeschmolzen werden und nach den gleichen Auftragungsmethoden aufgetragen werden.

5 Vorzugsweise werden die Stents vorbehandelt, um eine Vergrößerung der äußeren und/oder inneren Stentoberfläche zu bewirken. Damit wird das Beladungspotential erhöht und größere Lack-(Wirkstoff/Polymer-)mengen können aufgebracht werden. Zur Vorbehandlung der Stents werden beispielsweise verschiedene Ätztechniken aber auch Behandlungen mit ionisierter Strahlung angewendet. Ebenso können Mikroporen oder Kavitäten mit Hilfe verschiedener Techniken in den Stents erzeugt werden.
10

Die Wirkstoffgehalte der mit Verbindungen der Formel (I) beschichteten bzw. gefüllten Stents 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.-%.
15

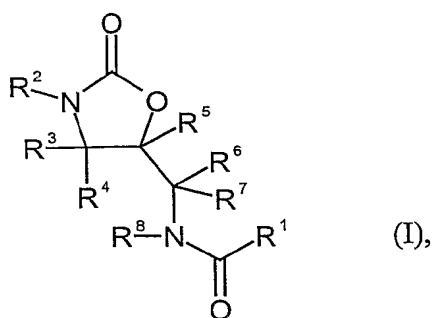
Bei nichtmetallischen Stents können die Verbindungen der Formel (I) auch direkt zum Beispiel als Schmelzeinbettung in die Stentgrundkörper eingearbeitet werden. Dabei werden wirkstoffhaltige polymere Trägermassen nach üblichen Verfahren, zum Beispiel durch Spritzgussverfahren zu der endgültigen wirkstoffhaltigen Form verarbeitet. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt hierbei in der Regel durch Diffusion.
20

Die Wirkstoffgehalte von Stents 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.-%.
25

Die Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Stents werden gegebenenfalls zusätzlichen mit einer Membran überzogen. Diese Membran dient beispielhaft und vorzugsweise zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung und/oder zum Schutz der wirkstoffhaltigen Stents vor äußeren Einflüssen..
30

Patentansprüche

1. Stents enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I)



5

in welcher

10 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:

15

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

25

- 21 -

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,

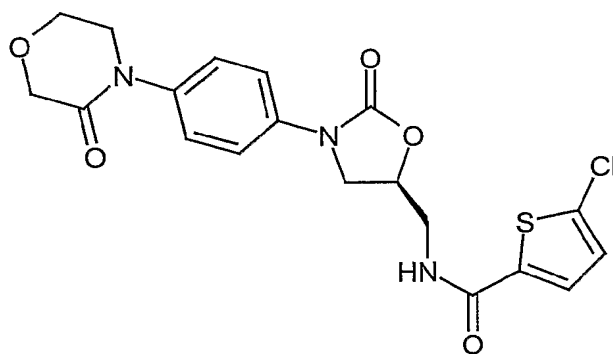
10

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

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und/oder deren Mischungen.

15

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



20

seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und/oder deren Mischungen ist.

25

3. Stents nach Anspruch 1 oder 2, die mit einer zusätzlichen Membran überzogen sind.

4. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 5 5. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Restenose nach PTCA.
6. Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Thrombosen nach PTCA.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur oder bei der Herstellung von Stents.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Stents zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenose und/oder Thrombosen.
- 15 9. Verfahren zur Herstellung von Stents, dadurch gekennzeichnet, dass man Stents mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, beschichtet oder befüllt.
- 20 10. Verfahren zur Herstellung von Stents, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder mehrere Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, enthaltenden polymere Trägermassen zu Stents formt.
- 25 11. Verfahren zur Behandlung von Patienten mit restenotischen Arterien durch gleichzeitige Anwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und einem Stent.
- 30 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in oder auf dem Stent enthalten

sind und lokal freigesetzt werden.

- 5
13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenose und/oder Thrombosen durch Anwendung von Stents nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit lokaler und/oder systemischer Verabreichung von anderen zur Restenose- und/oder Thrombose- Behandlung und/oder Prophylaxe geeigneten Wirkstoffen.
- 10
14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Restenose und/oder Thrombosen durch Anwendung von Stents nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit systemischer Gabe von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application the whole document	1-14
Y	EP 0 950 386 A (CORDIS CORP) 20 October 1999 (1999-10-20) cited in the application column 3, line 50 -column 4, line 31 column 5, line 1-13	1-14
A	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 (1994-11-09) page 2, line 39-47 claims	1
	--- -/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2003

Date of mailing of the international search report

26/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11402

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 46628 A (COR THERAPEUTICS INC) 22 October 1998 (1998-10-22) abstract claims ---	1
A,P	WO 02 064575 A (PERNERSTORFER JOSEF ;POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOM) 22 August 2002 (2002-08-22) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11402

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 2841401 A	09-07-2001
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			NO 20023043 A	14-08-2002
			TR 200201636 T2	21-10-2002
EP 0950386	A	20-10-1999	US 6273913 B1	14-08-2001
			EP 0950386 A2	20-10-1999
			US 2001029351 A1	11-10-2001
			US 2001027340 A1	04-10-2001
EP 0623615	A	09-11-1994	DE 4405633 A1	03-11-1994
			AT 181735 T	15-07-1999
			AU 675698 B2	13-02-1997
			AU 6064394 A	03-11-1994
			CA 2122571 A1	02-11-1994
			CN 1097421 A , B	18-01-1995
			CZ 9401019 A3	16-11-1994
			DE 59408441 D1	05-08-1999
			DK 623615 T3	13-12-1999
			EP 0623615 A1	09-11-1994
			ES 2134870 T3	16-10-1999
			GR 3031271 T3	31-12-1999
			HU 70541 A2	30-10-1995
			JP 7002847 A	06-01-1995
			NO 941592 A	02-11-1994
			PL 178131 B1	31-03-2000
			RU 2145961 C1	27-02-2000
			SK 48494 A3	08-02-1995
US 5532255 A	02-07-1996			
ZA 9402973 A	18-01-1995			
WO 9846628	A	22-10-1998	AU 741099 B2	22-11-2001
			AU 6896498 A	11-11-1998
			EP 0975659 A1	02-02-2000
			JP 2001521524 T	06-11-2001
			NZ 500351 A	26-10-2001
			US 6133256 A	17-10-2000
			WO 9846628 A1	22-10-1998
WO 02064575	A	22-08-2002	DE 10105989 A1	14-08-2002
			WO 02064575 A1	22-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11402

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L31/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-14
Y	EP 0 950 386 A (CORDIS CORP) 20. Oktober 1999 (1999-10-20) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 50 -Spalte 4, Zeile 31 Spalte 5, Zeile 1-13 ---	1-14
A	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 (1994-11-09) Seite 2, Zeile 39-47 Ansprüche --- -/-	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Februar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11402

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 11-14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 46628 A (COR THERAPEUTICS INC) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) Zusammenfassung Ansprüche -----	1
A,P	WO 02 064575 A (PERNERSTORFER JOSEF ;POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOM) 22. August 2002 (2002-08-22) das ganze Dokument -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/11402

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919 A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
		AU 2841401 A	09-07-2001
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		NO 20023043 A	14-08-2002
		TR 200201636 T2	21-10-2002
EP 0950386 A	20-10-1999	US 6273913 B1	14-08-2001
		EP 0950386 A2	20-10-1999
		US 2001029351 A1	11-10-2001
		US 2001027340 A1	04-10-2001
EP 0623615 A	09-11-1994	DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		US 5532255 A	02-07-1996
ZA 9402973 A	18-01-1995		
WO 9846628 A	22-10-1998	AU 741099 B2	22-11-2001
		AU 6896498 A	11-11-1998
		EP 0975659 A1	02-02-2000
		JP 2001521524 T	06-11-2001
		NZ 500351 A	26-10-2001
		US 6133256 A	17-10-2000
		WO 9846628 A1	22-10-1998
WO 02064575 A	22-08-2002	DE 10105989 A1	14-08-2002
		WO 02064575 A1	22-08-2002

(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
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053441 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4418,
C07D 213/85, 417/12, 417/14, A61P 25/00, 9/00, 29/00,
11/06

Ralf [DE/DE]; Baumberger Str. 20, 51371 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13432

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2002 (28.11.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 60 661.3 11. Dezember 2001 (11.12.2001) DE
102 38 113.5 21. August 2002 (21.08.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (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 AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ROSENRETER,
Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal
(DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewittchenweg
37, 42111 Wuppertal (DE). SHIMADA, Mitsuyuki
[JP/JP]; 4-7-905, Kyobate, Jikata, Higashigawa-cho, Nara
630-8323 (JP). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22,
42113 Wuppertal (DE). DIETRICH, Nicole [DE/DE];
Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). KRAHN,
Thomas [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE).
HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115
Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Al-
fred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). WISCHNAT,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,*

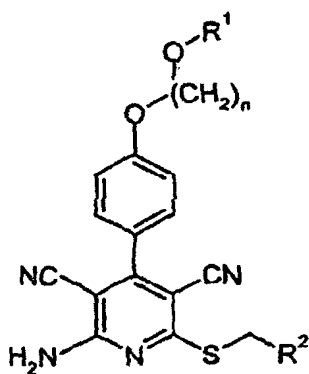
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES AND THE USE OF THE SAME

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for the production thereof, and to the use of the same as selective ligands binding to adenosine A1 receptors.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als selektiver Ligand an Adenosin-A1 Rezeptoren.



WO 03/053441 A1



SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschiedensten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Akti-
5 vierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

10 Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

15 Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosin-Rezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutliche schwächere Wirkung (Faktor 10 oder geringer) an einem oder mehreren anderen Adenosin-Rezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmetho-
20 den für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die
25 A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

30