

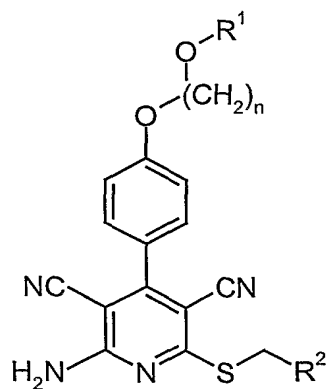
- Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. 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 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 Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).
- Im Falle von A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über  $G_i$ -Proteine) wird dabei eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes (bevorzugt nach direkter Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin), im Falle von A1-Antagonisten eine Zunahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes beobachtet (bevorzugt nach Vorstimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen plus direkter Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin). Entsprechend führen A2a und A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt über  $G_s$ -Proteine) zu einer Zunahme und A2a und A2b-Antagonisten zu einer Abnahme im cAMP-Gehalt der Zellen. Im Falle der A2-Rezeptoren ist eine direkte Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin nicht hilfreich.
- 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-

tunities for future drugs" in *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998) Seiten 619 bis 641). Diese 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 Applikation  
 5 nur sehr schwach 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  
 10 beschriebenen Verbindungen haben allerdings weniger vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere nur eine geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Auffindung bzw. Bereitstellung  
 15 von Verbindungen, die die Nachteile des Standes der Technik vermeiden bzw. eine verbesserte Bioverfügbarkeit besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel (I)



(I),

20

worin

n eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet

und

5 R<sup>2</sup> Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, Pyridylamino, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylpiperazinyl, Pyrrolidinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituier-  
10 tes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

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 jewei-  
20 lige 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 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, Toluolsulfon-  
säure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure,  
30 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  
5 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. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.  
10

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).  
15  
20

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

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

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl,  
30 Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.



(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-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 und tert.-Butoxy.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)

worin

n die Zahl 2 bedeutet,

10

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet

und

15 R<sup>2</sup> Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, Piperidinyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Chlor oder Methoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20

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

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet.

25

Besonders bevorzugt sind ebenfalls Verbindungen der Formel (I), worin

n die Zahl 2 bedeutet,

30

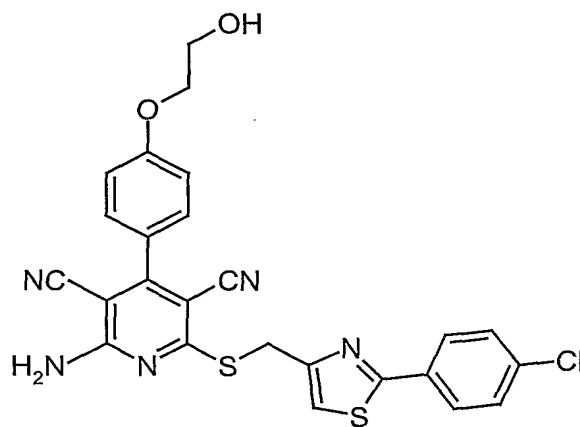
R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

5  $R^2$  Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, 2-Methyl-thiazol-5-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl substituiert sein kann,

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

10 Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung aus Beispiel 6 mit der folgenden Struktur



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

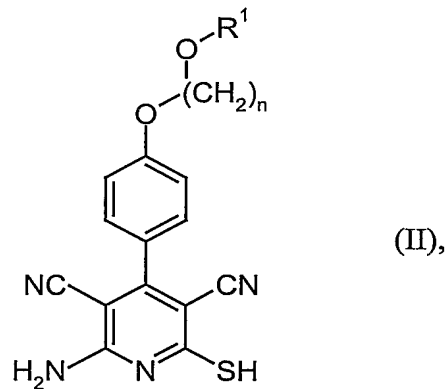
15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man

Verbindungen der Formel (II)

20

- 9 -

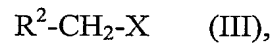


worin

n und R<sup>1</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben,

5

mit Verbindungen der Formel (III)



10

worin

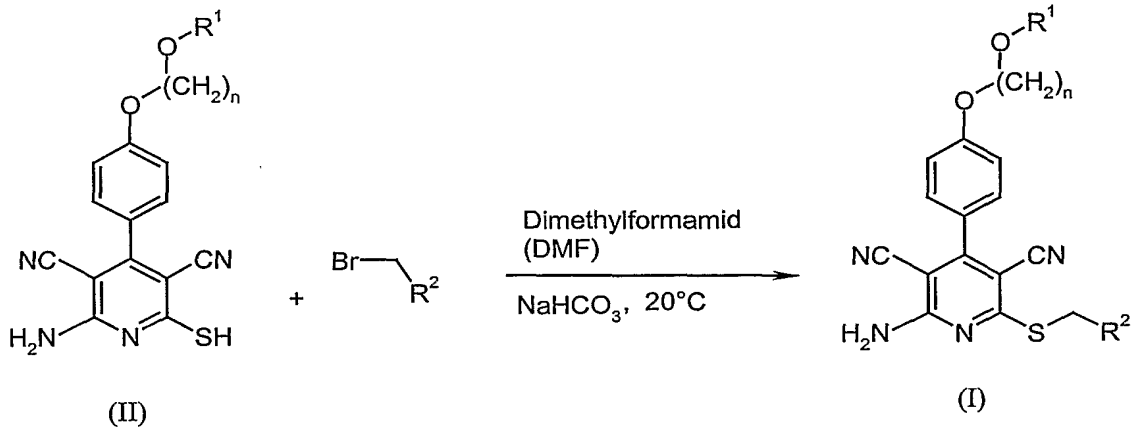
R<sup>2</sup> die zuvor angegebene Bedeutung hat und X für eine geeignete Abgangsgruppe, beispielhaft und vorzugsweise für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder für Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl, steht,

15

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt.

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 Methyl-  
 5 ethylketon, 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 Dimethyl-  
 10 formamid, 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  
 15 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.-  
 20 butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) 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.

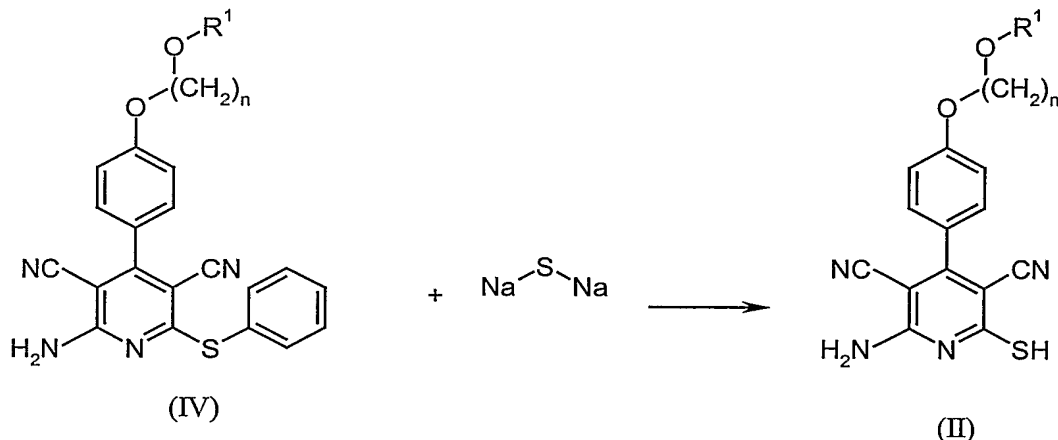
- 5 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur  $+140^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt im Bereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$ , insbesondere bei Raumtemperatur.

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

Die Verbindungen der Formel (II) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach  
üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar, beispielsweise durch Umsetzung  
15 der entsprechenden Benzaldehyde mit Cyanthioacetamid. 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, Sei-  
20 ten 1014 bis 1017 und Vol. 34, No. 4, 1998, Seiten 557 bis 563;
- *Dyachenko et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2,  
1998, Seiten 188 bis 194;
- *Qintela et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998,  
Seiten 887 bis 897;
- 25 • *Kandeel et al.*, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 bis 111 (1987).

So können Verbindungen der Formel (II) beispielsweise auch aus Verbindungen der  
Formel (IV) durch Umsetzung mit einem Alkalisulfid hergestellt werden. Diese Her-  
stellungsmethode 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 beispielsweise 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 +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.

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 die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

5

- Kambe et al., Synthesis, 531 bis 533 (1981);
- Elnagdi et al., Z. Naturforsch.47b, 572 bis 578 (1991).

Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektiver Ligand an Adenosin-A1 Rezeptoren erklären. Sie wirken hierbei als A1-Agonisten.

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 bessere Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

25

Die Verbindungen der Formel (I) sind allein oder in Kombination mit einem oder 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 Diuretika.

30

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislaufsystems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Restenose wie z.B. Restenose nach

Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Tachykardien, Arrhythmien; periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhof- und Kammerflimmern.

- 5 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  
10 Attacken.

Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Er-  
15 krankungen 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  
20 auch von neurodegenerative 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  
25 (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

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 Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

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

10 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.

15 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. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Besonders bevorzugt ist die orale Applika-  
20 tion.

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, Emul-  
25 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. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte  
30 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 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, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

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 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 Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,05 bis etwa 5 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 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, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

30

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

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

#### A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

##### 10 I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung

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 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.

In dieser Versuchsanordnung wurden folgende Werte für die Senkung der Herzfrequenz erhalten (der prozentual angegebene Wert bezieht sich auf die prozentuale Absenkung der Herzfrequenz bei der jeweiligen Konzentration):

25

Verbindung aus Beispiel	Prozentuale Absenkung der Herzfrequenz bei einer Konzentration von	
	$10^{-7}$ g/ml	$10^{-6}$ g/ml
1	15,0 %	17,5 %
6	15,5 %	20,0 %

## II. Bestimmung des Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Agonismus

### a) Indirekte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über Genexpression

5 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<sub>i</sub>-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G<sub>s</sub>-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Pro-  
10 motor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luziferase-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  
15 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 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet.  
20 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 Natriumchlorid, 5 mM Kaliumchlorid, 2 mM Calciumchlorid, 20 mM HEPES, 1 mM Magnesiumchlorid · 6 H<sub>2</sub>O, 5 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden dreimal 1:10  
25 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen 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,  
30 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 Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem 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 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 und 6 bei verschiedenen Konzentrationen an verschiedenen Adenosin-Rezeptor Subtypen angegeben.

15

Tabelle 1: Adenosin-Rezeptorstimulation der Verbindungen aus Beispiel 1 und 6 bei verschiedenen Konzentrationen

Rezeptorsubtyp	Beispiel 1			Beispiel 6		
	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol
A1	4 %	11 %	56 %	7 %	25 %	45 %
A2a	-2 %	2 %	-1 %	2 %	4 %	0 %
A2b	8 %	6 %	2 %	29 %	3 %	0

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  $\mu$ molar Forskolin (entspricht 100 %-Wert). A1-Agonisten zeigen entsprechend eine Abnahme der Luciferase-Aktivität (Messwert kleiner 100 %).

25

b) Direkte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über cAMP-Nachweis

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).

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 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 Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein  $G_i$ -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.

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 Referenzver-

5 bindung 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 and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

### III. Pharmokokinetische Untersuchungen

10 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 h nach Applikation Blutproben gesammelt. In den daraus gewonnenen Plasma-  
15 proben wurden die Konzentrationen der unveränderten Substanz mittels bioanalytischer Methoden (HPLC oder HPLC-MS ) bestimmt. Anschließend wurden aus den so erhaltenen Plasmakonzentrations-Zeitverläufen pharmakokinetische Parameter ermittelt. In der folgenden Tabelle 2 sind die Bioverfügbarkeiten bei verschiedenen Spezies angegeben.

Tabelle 2: Bioverfügbarkeiten nach oraler Gabe

	Maus	Ratte	Hund
Beispiel 22 in 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	31,5 % (bei 1 mg/kg p.o)	5,0 % (bei 3 mg/kg p.o)	32,6 % (bei 3 mg/kg p.o)
Verbindung aus Beispiel 6	41,3 % (bei 3 mg/kg p.o)	42,3 % (bei 3 mg/kg p.o)	28,5 % (bei 1 mg/kg p.o)

20 \* Plasmaspiegel zu allen Messzeitpunkten unterhalb der Bestimmungsgrenze (<1 µg/l)

**B. Ausführungsbeispiele****Verwendete Abkürzungen:**

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	Dimethylformamid
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazino]ethansulfonsäure
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Kp.	Siedepunkt
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
p.A.	pro analysi
RT	Raumtemperatur
i.V.	im Vakuum
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
Tris	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol

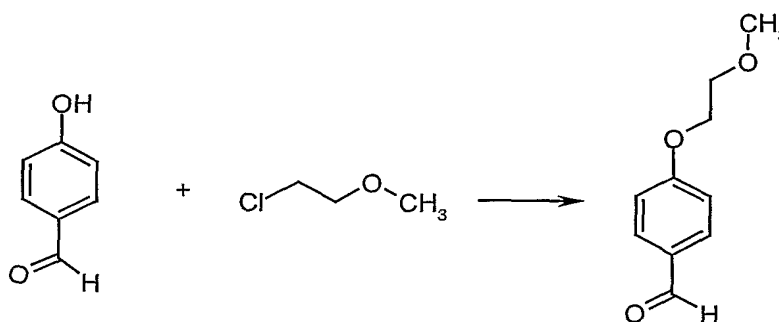


**Herstellungsbeispiele****Beispiel 1**

5 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

*1. Stufe:*

10 4-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyd



15 146.5 g (1.2 Mol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden in DMF gelöst und mit 20 g (0.12 Mol) Kaliumiodid, 134.6 g (1.2 Mol) Kalium-tert.-butylat und 170.2 g (1.8 Mol) (2-Chlorethyl)methylether versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 1 l Ethylacetat aufgenommen und mit 0.5 l 1 N Natronlauge extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird im Hochvakuum destilliert (Kp. = 100°C bei 0.45 mbar). Man erhält 184.2 g (85 % d.Th.) Produkt.

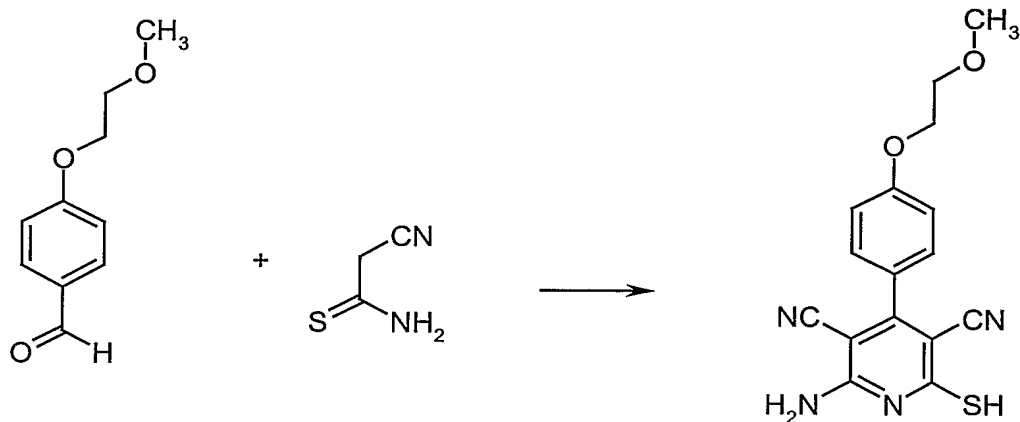
20 MS (ESIpos):  $m/z = 181 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.5$  (s, 3H); 3.8 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H).

25

## 2. Stufe:

## 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril



5

10

18 g (100 mmol) 4-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyd, 10 g (200 mmol) Cyanthioacetamid und 20.2 g (200 mmol) N-Methylmorpholin werden in 100 ml Ethanol 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und i.V. getrocknet. Man erhält 12 g (31% d.Th.) Produkt, das 0.5 Molequivalent N-Methylmorpholin enthält.

MS (ESIpos):  $m/z = 327 (M+H)^+$

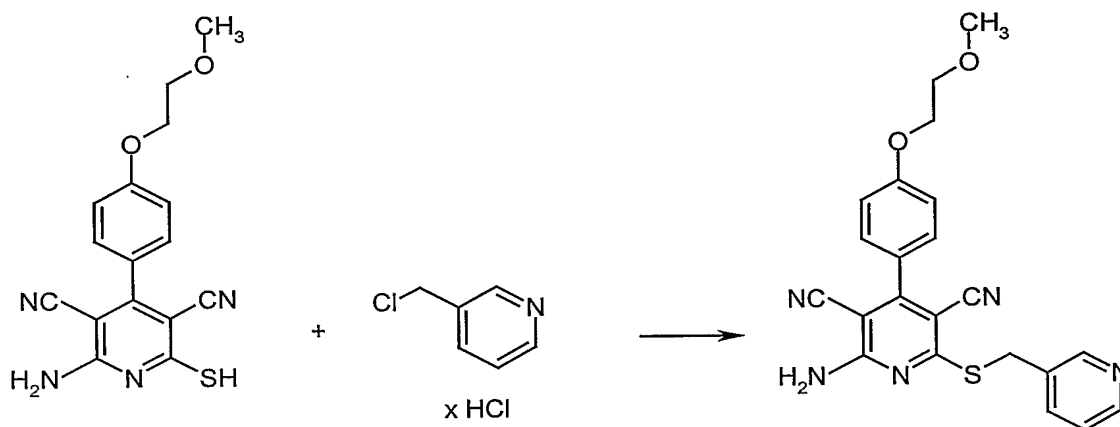
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.8$  (tr, 4H, N-Methylmorpholinsignal); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 2H, + 4H N-Methylmorpholinsignal); 4.2 (tr, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (s, breit, 2H).

15

## 3. Stufe:

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



4.28 g (11.36 mmol; das Edukt enthält 0.5 Molequivalent N-Methylmorpholin, daher 86.6 % Reinheit) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 40 ml DMF p.A. gelöst. Dann werden 3.34 g (39.75 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 2.48 g (15.1 mmol) 3-Picolylchlorid-Hydrochlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt, mit 40 ml Ethanol versetzt und auf ca. 40°C erwärmt. Dann werden 19 ml Wasser zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt und i.V. getrocknet. Man erhält 3.70 g (78 % d.Th.) Produkt.

15

MS (ESIpos):  $m/z = 418 (M+H)^+$

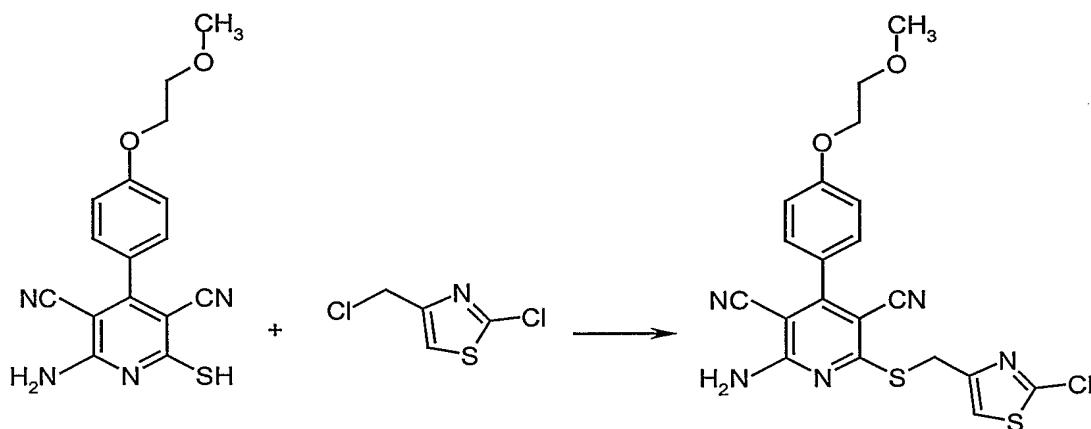
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.9 (d tr, 1H); 8.1 (s, breit, 2H); 8.45 (dd, 1H); 8.75 (d, 1H).

20

**Beispiel 2**

2-Amino-6-[(2-chlor-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



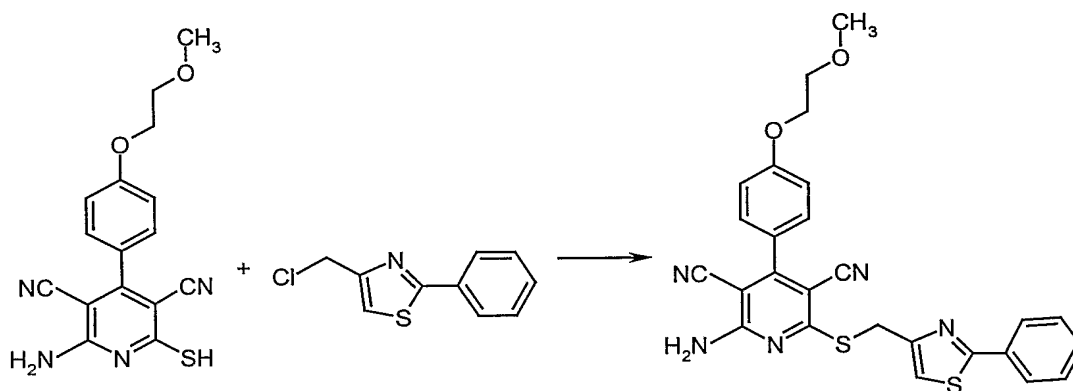
100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 77.2 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-chlor-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 123 mg (88 % d.Th.) Produkt.

MS (ESIpos):  $m/z = 458 (M+H)^+$   
 15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.05 (s, breit, 2H).

**Beispiel 3**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 96.4 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-phenyl-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 149 mg (97 % d.Th.) Produkt.

MS (ESIpos):  $m/z = 500 (M+H)^+$

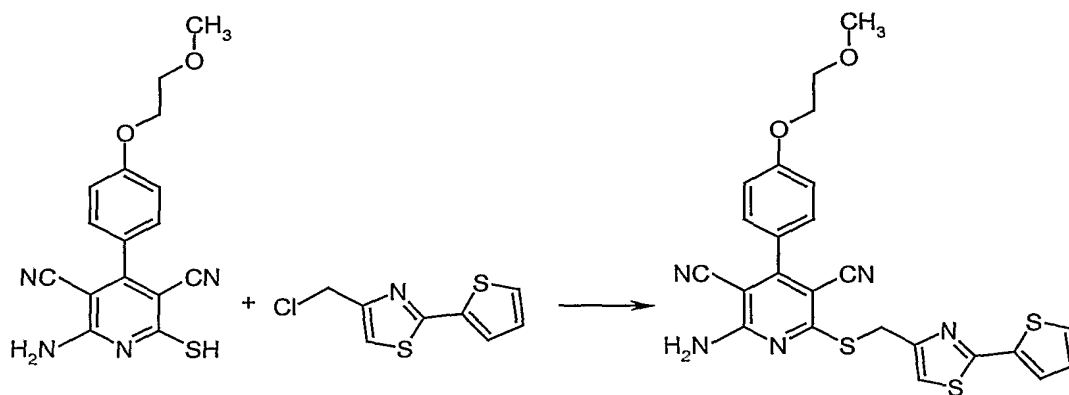
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.5 (m, 5H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.05 (s, breit, 2H).

15

**Beispiel 4**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(thiophen-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)-methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 96.4 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-(thiophen-2-yl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 146 mg (84 % d.Th.) Produkt.

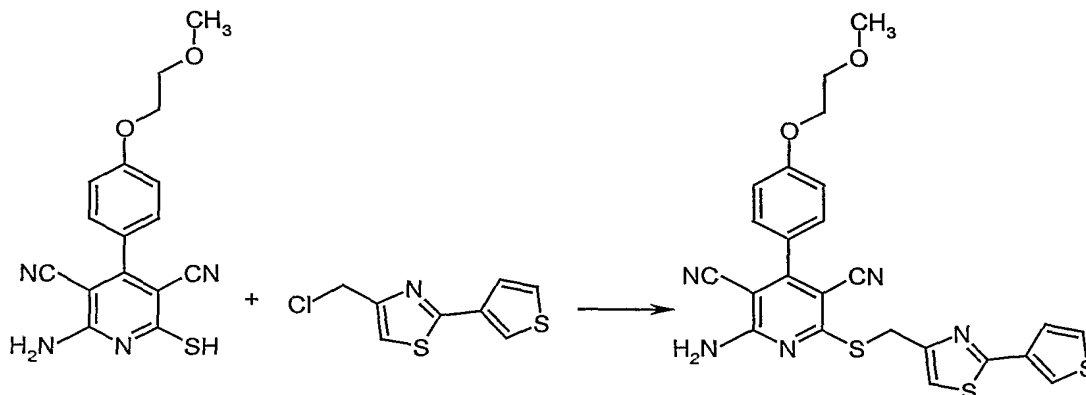
MS (ESIpos):  $m/z = 506 (M+H)^+$

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.5 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, breit, 2H).

**Beispiel 5**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(thiophen-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl)-methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 96.4 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-(thiophen-3-yl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 141 mg (82 % d.Th.) Produkt.

MS (ESIpos):  $m/z = 506 (M+H)^+$

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, breit, 2H); 8.15 (d, 1H).

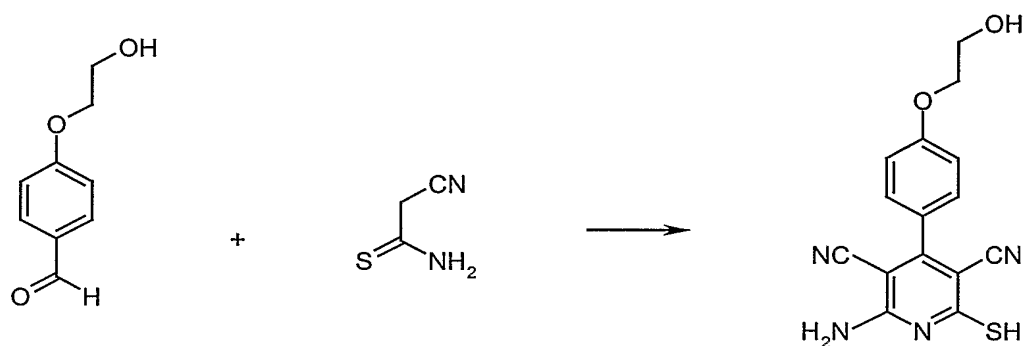
**Beispiel 6**

2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5

Weg 1:*1. Stufe:*

10 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril



15 12.46 g (75 mmol) 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd, 15.02 g (150 mmol) Cyanthioacetamid und 15.15 g (150 mmol) N-Methylmorpholin werden in 75 ml Ethanol vorgelegt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach Abkühlen i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in 1 N Natronlauge gelöst und zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen. Die Natronlauge-Phase wird mit 1 N Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und i.V. bei 45°C

20 getrocknet. Man erhält 12.05 g (51% d.Th.) Produkt.

MS (ESIpos):  $m/z = 313 (M+H)^+$ ,  $330 (M+NH_4)^+$

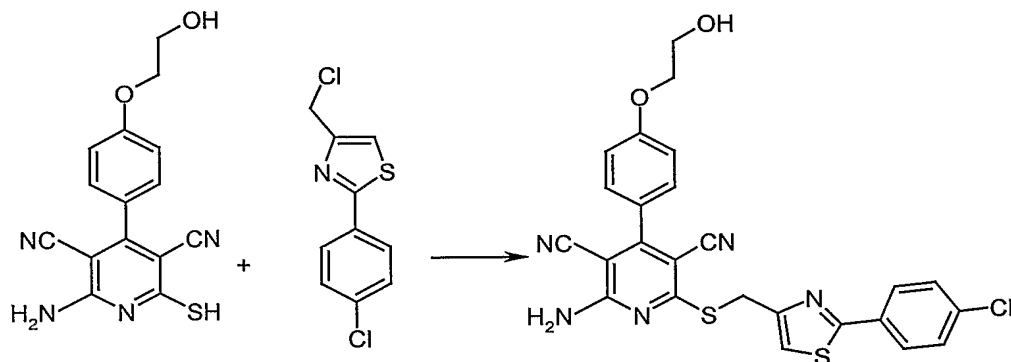
$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.7$  (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 8.0 (br s, 2H).



## 2. Stufe:

2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



6.91 g (22.12 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 150 ml DMF gelöst. Dann werden 7.44 g (66.35 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 10.8 g (44.24 mmol) 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt, mit 50 g Kieselgel versetzt und i.V. eingedampft. Das auf dem Kieselgel aufgezogene Substanzgemisch wird durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Toluol bis Toluol/Essigsäureethylester 1:1-Gemisch) gereinigt. Man erhält 5.5 g (47 % d.Th.) Produkt.

15

MS (ESIpos):  $m/z = 521 (M+H)^+$

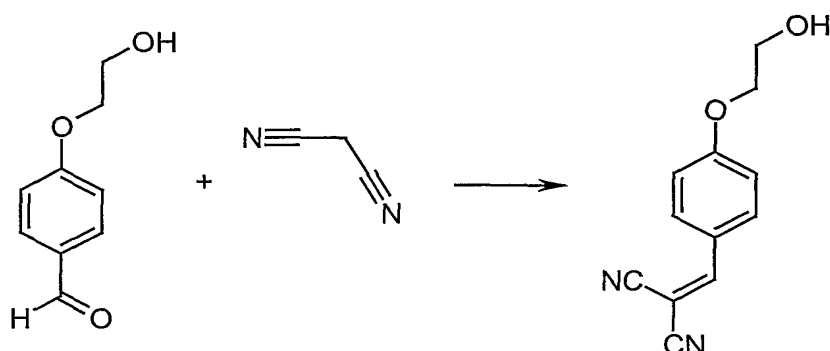
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3.7$  (dt, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.6 (s, 2H); 4.9 (t, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.9 (m, 3H); 8.1 (br s, 2H).

Weg 2:

Alternativ kann die Herstellung auch ohne Isolierung von 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril durch Umsetzung von 2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzyliden]malononitril mit 2-Cyanthioacetamid und 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol erfolgen:

*1. Stufe:*

10 2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzyliden]malononitril



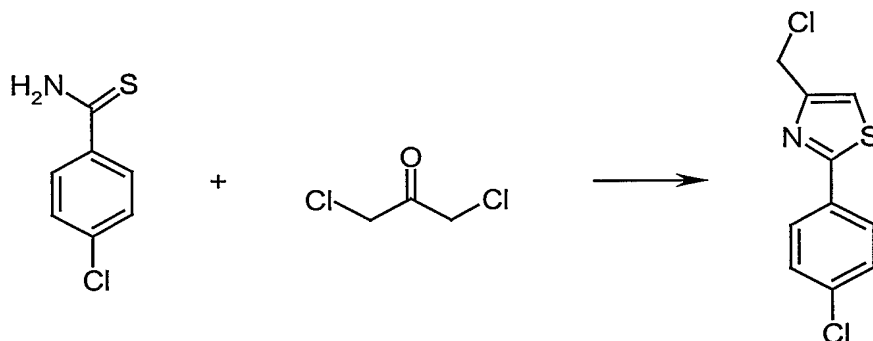
15 1000 g (5.85 mol) 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd und 425 g (6.43 mol) Malononitril werden in 5000 ml Isopropylalkohol gelöst und mit 5 g (0.059 mol) Piperidin versetzt. Die Mischung wird für 16 Stunden auf 80°C erhitzt und zur Isolierung des Produktes nachfolgend auf 3°C gekühlt. Das Produkt wird abfiltriert und mit 400 ml eiskaltem Isopropylalkohol gewaschen. Nachfolgend wird im Vakuum (40 mbar) für 45 Stunden bei 50°C getrocknet.

20 Ausbeute: 1206 g (94.6 % d.Th.) leicht gelbe Kristalle

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.95 - 4.32 m (4 H), 6.95 - 7.15 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 1H).

## 2. Stufe:

## 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol



5

171.65 g (1.0 mol) 4-Chlorthiobenzamid werden in 550 ml Isopropylalkohol gelöst und innerhalb von 3 Stunden bei maximal 30°C mit 133.3 g (1.05 mol) 1,3-Dichloraceton versetzt. Man rührt für 5.5 Stunden bei 40°C und 10 Stunden bei 20°C nach. Zur Vervollständigung der Reaktion wird nun für 7.5 Stunden auf 55°C erwärmt. Zur Isolierung des Produktes wird auf 10°C gekühlt und mit 950 ml Wasser versetzt. Der pH-Wert wird dabei mit Natronlauge auf 4 bis 5 eingestellt und das Produkt abgesaugt.

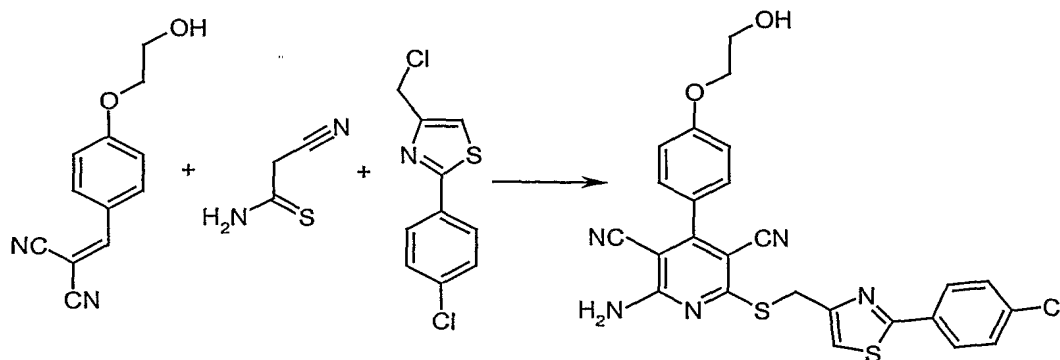
Ausbeute: 220.9 g (91 % d.Th.) weiße bis leicht gelbe Kristalle

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.5 - 7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H, Thiazol), 7.9 - 7.95 (m, 2H)

## 3. Stufe:

2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



10

15

428.4 g (2.0 mol) 2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzyliden]malononitril, 108.4 g (1.05 mol) 2-Cyanthioacetamid und 244.1 g (1.0 mol) 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol werden in 3.4 Litern Methanol suspendiert und innerhalb von 60 Minuten mit 556.1 g (3.0 mol) Tributylamin versetzt. Man rührt für 20 Stunden bei Raumtemperatur nach und filtriert das Produkt ab. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das Rohprodukt (360.8 g, Rohausbeute 70 % d.Th.) in 3 Litern Dichlormethan suspendiert und bei 35°C für 2 Stunden gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Die nunmehr weißen Kristalle können zur weiteren Aufreinigung aus Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) umkristallisiert werden.

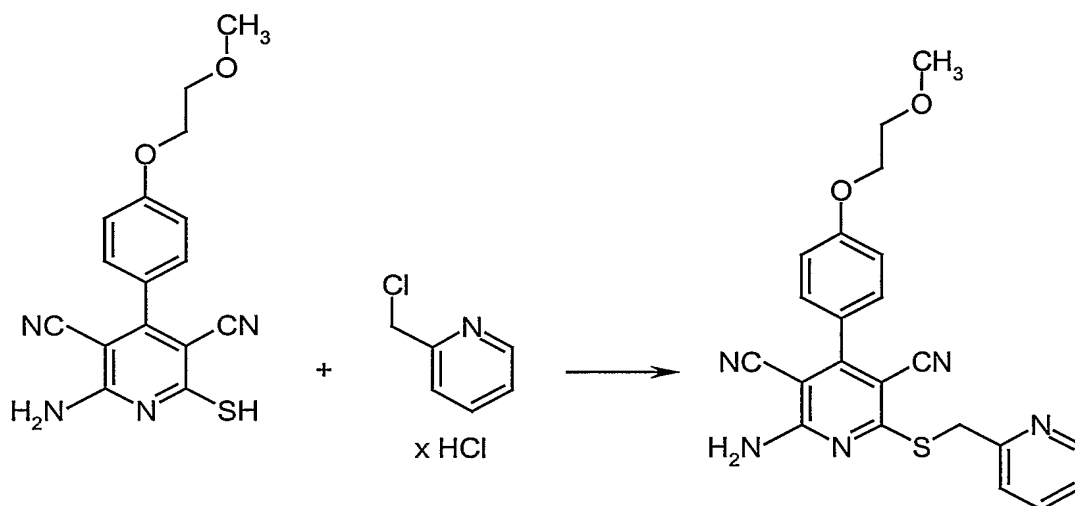
Ausbeute: 353.5 g (68 % d.Th.) weiße Kristalle

MS(EI): m/z= 520.00

**Beispiel 7**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 75.4 mg (0.46 mmol) 2-Picolylchlorid-Hydrochlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 104 mg (81% d.Th.) Produkt.

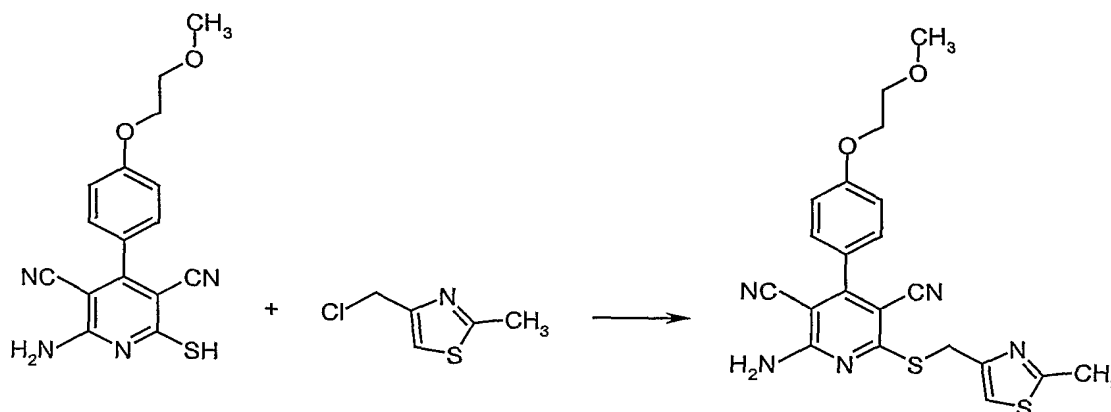
MS (ESIpos):  $m/z = 418 (M+H)^+$

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (tr, 1H); 8.0 (s, breit, 2H); 8.5 (d, 1H).

**Beispiel 8**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 90.5 mg (0.61 mmol) 4-Chlormethyl-2-methyl-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 88.8 mg (66.2 % d.Th.) Produkt.

10

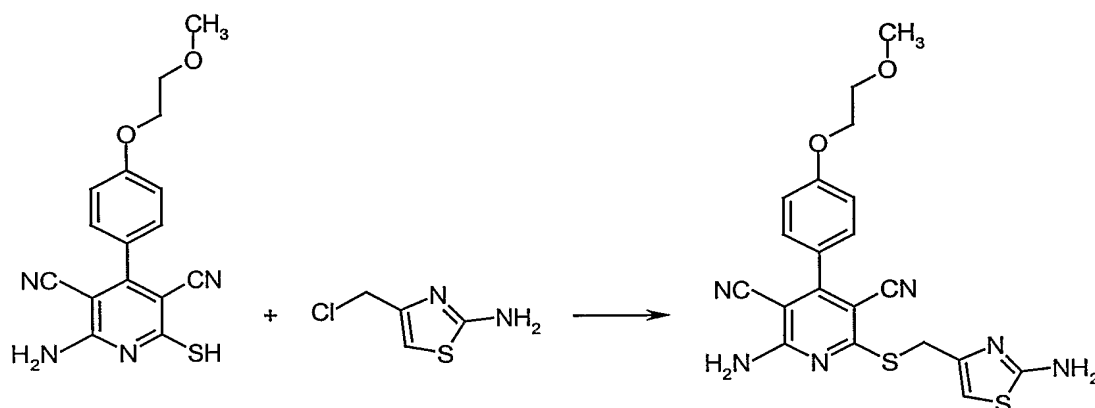
MS (ESIpos):  $m/z = 438 (M+H)^+$

15

**Beispiel 9**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



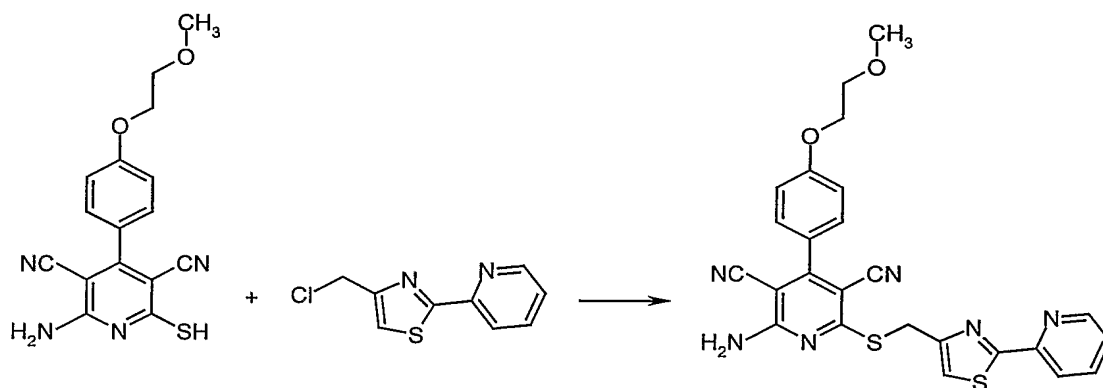
100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 68.3 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-amino-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 115.9 mg (86.2 % d.Th.) Produkt.

15 MS (ESIpos):  $m/z = 439 (M+H)^+$

**Beispiel 10**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(2-pyridyl)-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



50 mg (0.15 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 51.5 mg (0.61 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 58.6 mg (0.23 mmol) 4-Chlormethyl-2-(2-pyridyl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 67.4 mg (87.9 % d.Th.) Produkt.

10

15

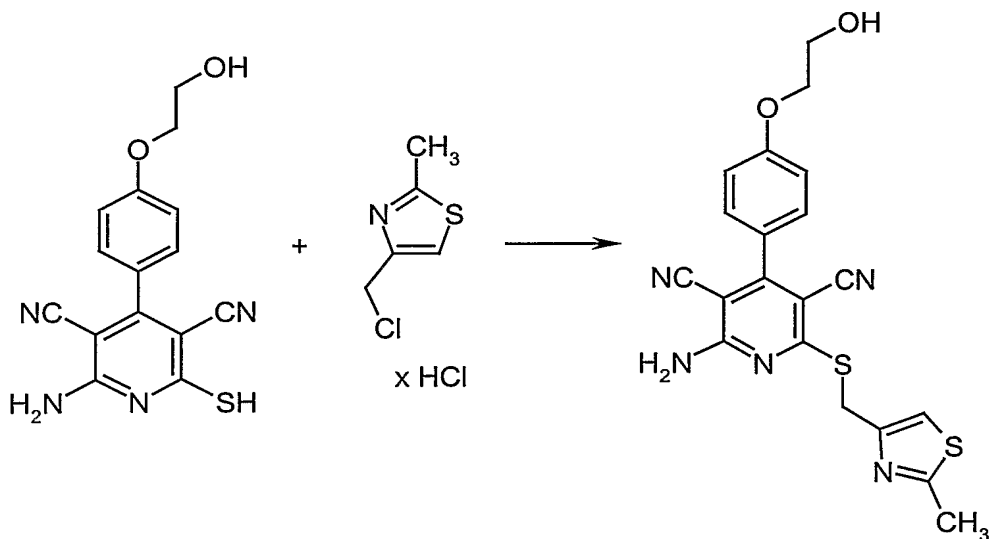
MS (ESIpos):  $m/z = 501 (M+H)^+$



**Beispiel 11**

2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-[[2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



31.2 mg (0.1 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 0.3 ml DMF gelöst. Dann werden 33.6 mg (0.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 27.6 mg (0.15 mmol) 4-Methyl-2-chlor-1,3-thiazol-Hydrochlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt, 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65  
 70  
 75  
 80  
 85  
 90  
 95  
 100  
 105  
 110  
 115  
 120  
 125  
 130  
 135  
 140  
 145  
 150  
 155  
 160  
 165  
 170  
 175  
 180  
 185  
 190  
 195  
 200  
 205  
 210  
 215  
 220  
 225  
 230  
 235  
 240  
 245  
 250  
 255  
 260  
 265  
 270  
 275  
 280  
 285  
 290  
 295  
 300  
 305  
 310  
 315  
 320  
 325  
 330  
 335  
 340  
 345  
 350  
 355  
 360  
 365  
 370  
 375  
 380  
 385  
 390  
 395  
 400  
 405  
 410  
 415  
 420  
 425  
 430  
 435  
 440  
 445  
 450  
 455  
 460  
 465  
 470  
 475  
 480  
 485  
 490  
 495  
 500  
 505  
 510  
 515  
 520  
 525  
 530  
 535  
 540  
 545  
 550  
 555  
 560  
 565  
 570  
 575  
 580  
 585  
 590  
 595  
 600  
 605  
 610  
 615  
 620  
 625  
 630  
 635  
 640  
 645  
 650  
 655  
 660  
 665  
 670  
 675  
 680  
 685  
 690  
 695  
 700  
 705  
 710  
 715  
 720  
 725  
 730  
 735  
 740  
 745  
 750  
 755  
 760  
 765  
 770  
 775  
 780  
 785  
 790  
 795  
 800  
 805  
 810  
 815  
 820  
 825  
 830  
 835  
 840  
 845  
 850  
 855  
 860  
 865  
 870  
 875  
 880  
 885  
 890  
 895  
 900  
 905  
 910  
 915  
 920  
 925  
 930  
 935  
 940  
 945  
 950  
 955  
 960  
 965  
 970  
 975  
 980  
 985  
 990  
 995

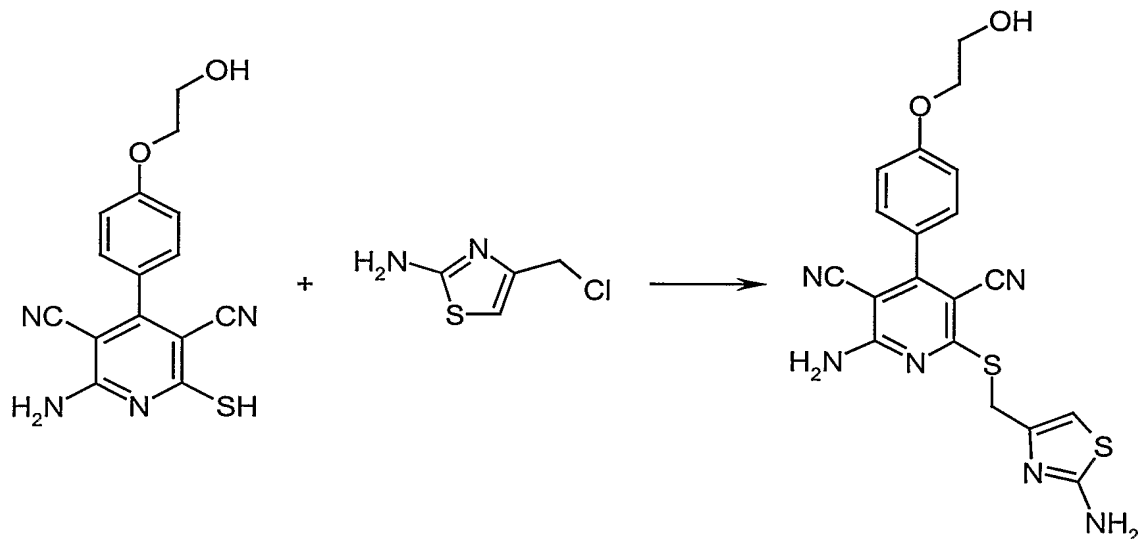
MS (ESIpos):  $m/z = 424 (M+H)^+$

20

**Beispiel 12**

2-Amino-6-[[[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfonyl]-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



31.2 mg (0.1 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 0.3 ml DMF gelöst. Dann werden 33.6 mg (0.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 22.3 mg (0.15 mmol) 4-Amino-2-chlor-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt [Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; Flussrate: 25 ml/min; Gradient (A = Acetonitril, B = Wasser + 0.3 % Trifluoressigsäure): 0 min 10 % A; 2.0 min 10 % A; 6.0 min 90 % A; 7.0 min 90 % A; 7.1 min 10 % A; 8.0 min 10 % A; Detektion: 220 nm]. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktion erhält man 35.7 mg (84.1 % d.Th.) Produkt.

15

MS (ESIpos):  $m/z = 425 (M+H)^+$

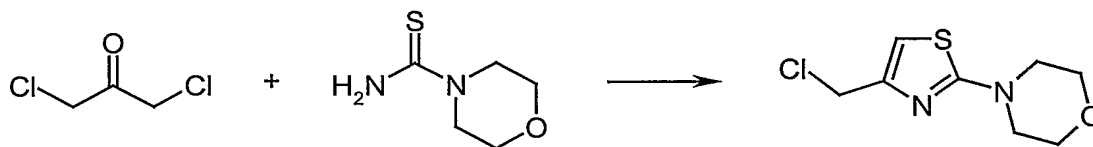
**Beispiel 13**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-({[2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazol-4-yl]-methyl}sulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril

5

1. Stufe:

4-[4-(Chlormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]morpholin



10

11.51 g (78.76 mmol) 4-Morpholinocarbothioamid und 10.00 g (78.76 mmol) Dichloroaceton werden in 100 ml Ethanol eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der aus der pink-farbenen Lösung ausfallende farblose Feststoff wird nach dem Abkühlen abgesaugt und zweimal mit Ethanol gewaschen. Man erhält 12.96 g (75 % d.Th.) Produkt.

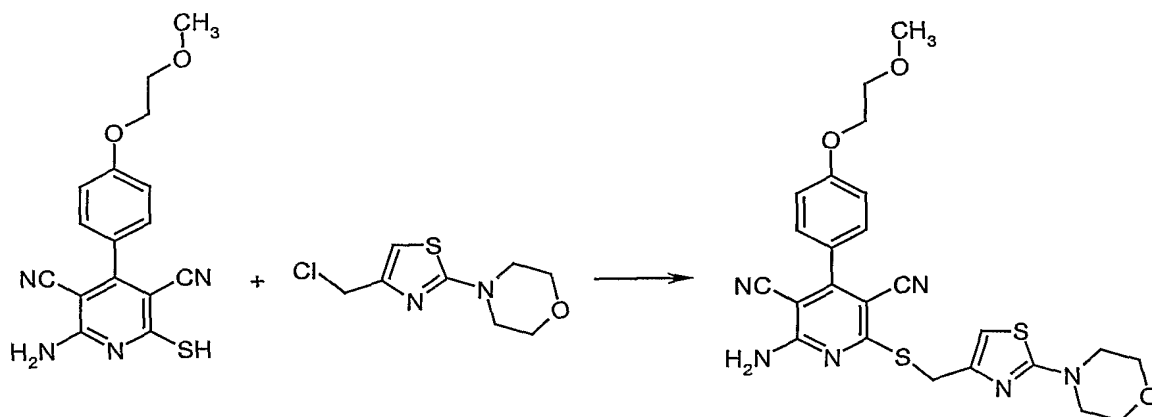
15

MS (ESIpos):  $m/z = 219 (M+H)^+$

2. Stufe:

20

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-({[2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazol-4-yl]-methyl}sulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



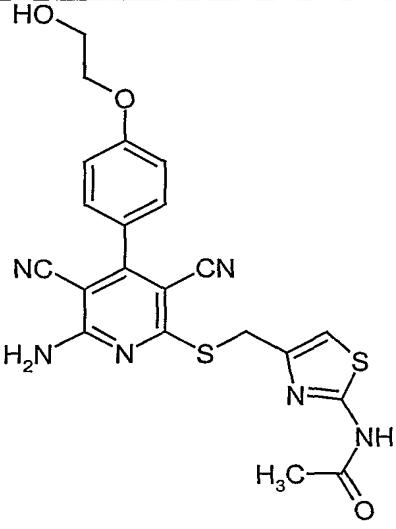
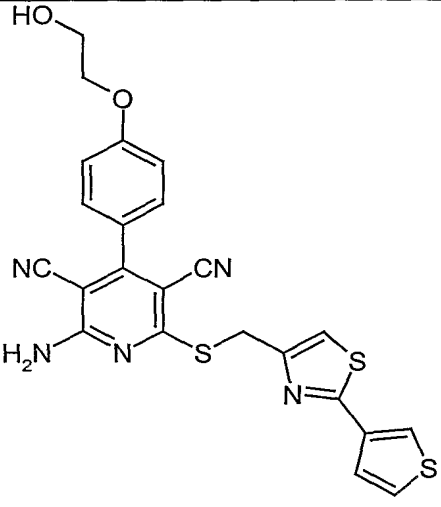
2 g (6.13 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridin-  
 5 dicarbonitril und 2.68 g (12.26 mmol) 4-[4-(Chlormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]morpholin  
 werden in trockenem DMF (50 ml) gelöst und mit 1.83 ml (12.26 mmol) DBU  
 versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei RT wird das Solvens am Rotationsverdampfer  
 abgezogen und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt (Säule: Kromasil  
 100 C18 250 x 20 mm, 10  $\mu$ m; Acetonitril-Wasser-Gradient: 3 Minuten 10 %  
 Acetonitril, dann innerhalb 30 Minuten auf 80 % Acetonitril; Flussrate: 25 ml/min).  
 10 Man erhält 1.70 g (55 % d.Th.) Produkt.

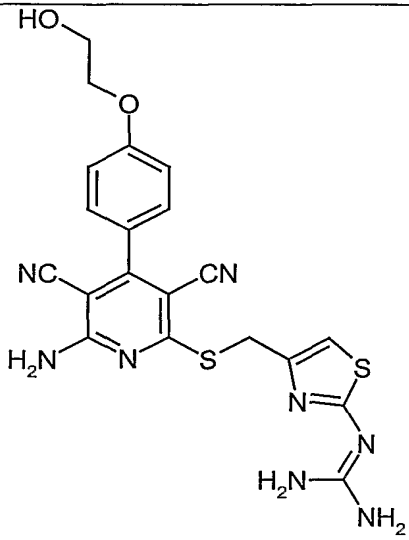
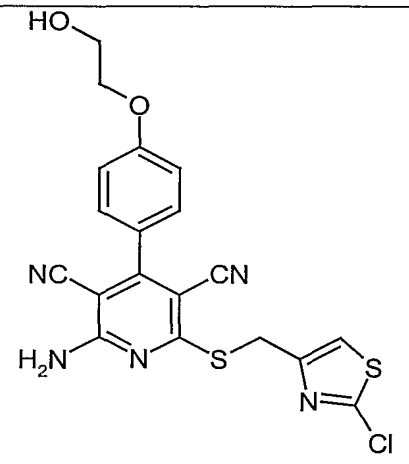
MS (ESIpos):  $m/z = 509 (M+H)^+$

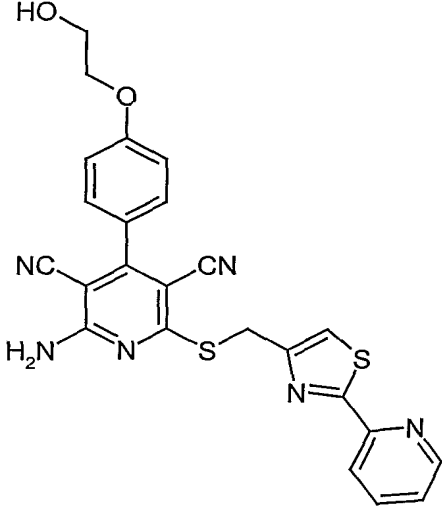
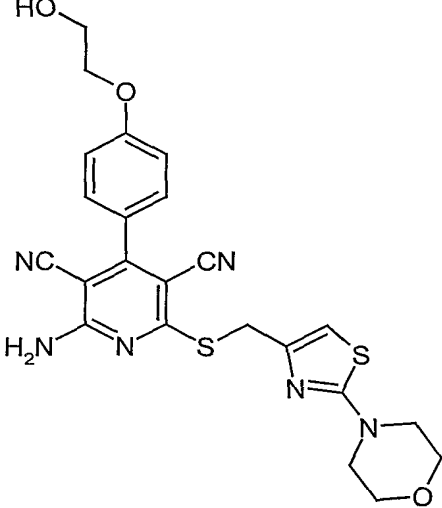
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.3$  (m, 7H); 3.7 (m, 6H); 4.2 (tr, 2H); 4.4 (s,  
 2H); 6.95 (s, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 8.0 (s, breit, 2H).

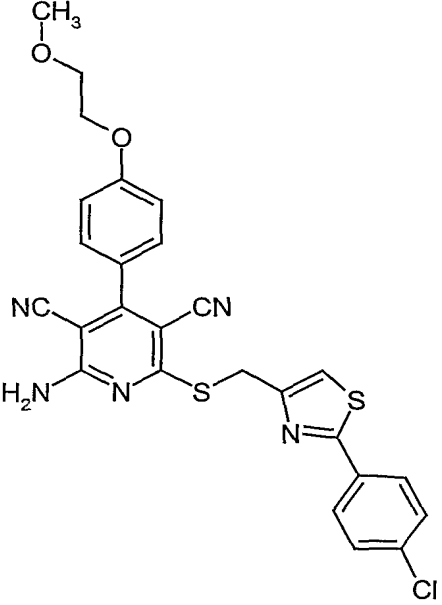
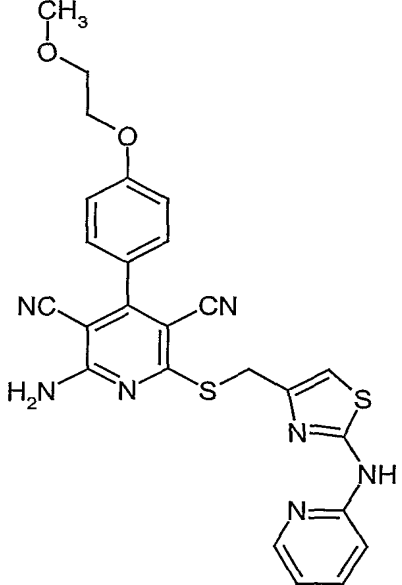
15 Analog zu Beispiel 13 wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele hergestellt.  
 Die als Einsatzstoff verwendeten Chlormethylthiazole sind entweder kommerziell  
 erhältlich oder können analog zu Stufe 1 in Beispiel 13 hergestellt werden.

**Tabelle 3**

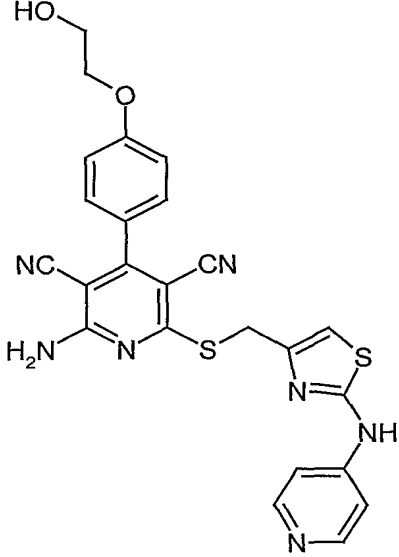
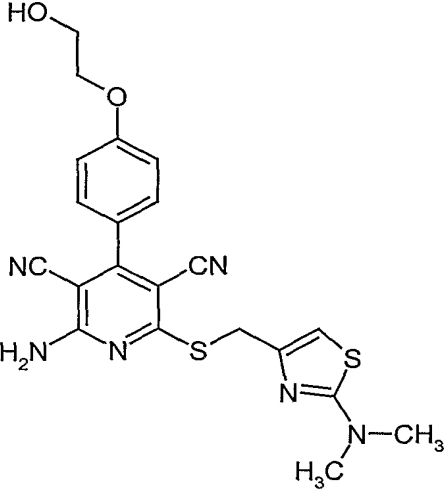
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
14	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CSCc2nc(C#N)c(C#N)c2S)nc(N)c1COCCO</chem>	467	468
15	 <chem>C1=CC=C(S1)C2=NC(=CS2)CCSC3=C(N)N(C#N)C(C#N)=C3COCCO</chem>	492	493

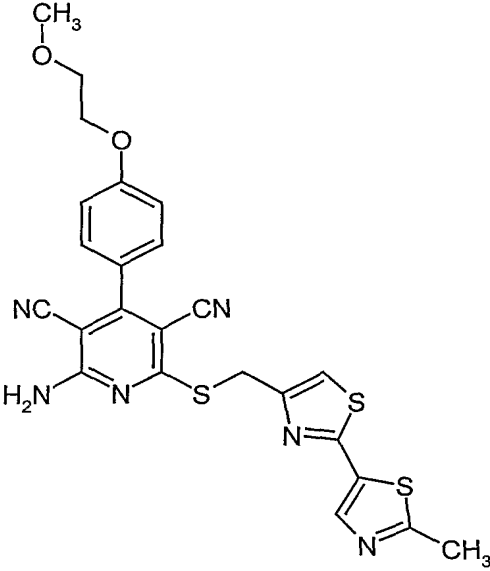
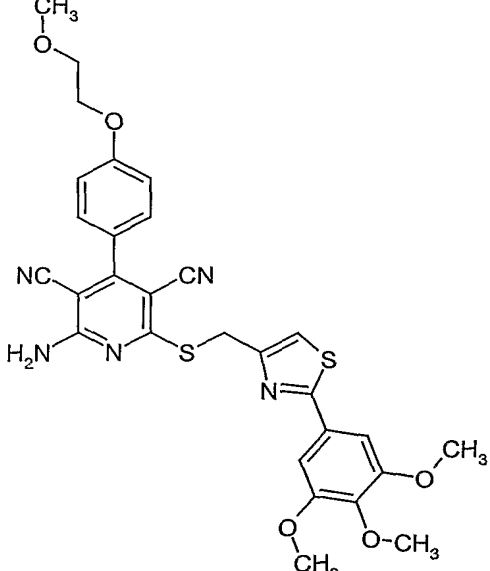
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
16	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(nc2)SCC3=CN=C(N)S3</chem>	467	468
17	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(nc2)SCC3=NC(=S)C(Cl)=N3</chem>	444	445

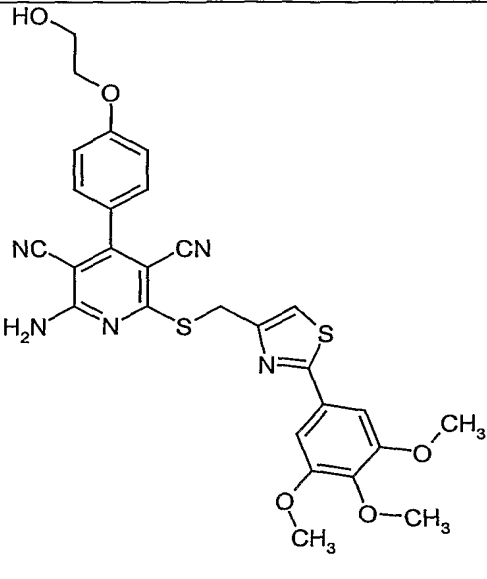
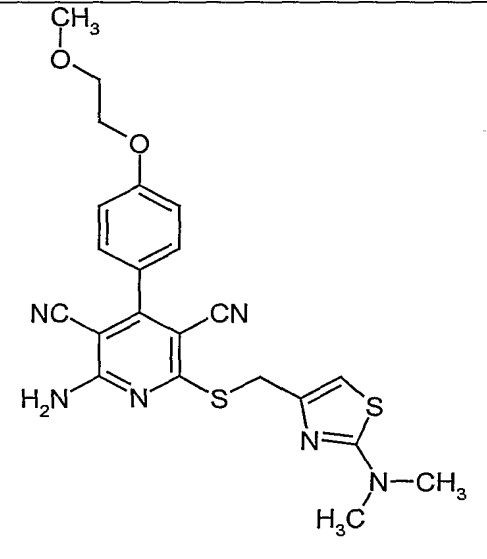
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
18	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(SCC3=CNC(C3)c4cncn4)c2</chem>	487	488
19	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(SCC3=CNC(C3)N4CCOCC4)c2</chem>	495	496

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
20	 <p>Chemical structure of compound 20: A pyridine ring substituted with a methyl 2-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)thiazole-5-ylmethylsulfanyl group, a cyano group, an amino group, and another cyano group.</p>	534	535
21	 <p>Chemical structure of compound 21: A pyridine ring substituted with a methyl 2-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)thiazole-5-ylmethylsulfanyl group, a cyano group, an amino group, and another cyano group. The thiazole ring is further substituted with a 2-pyridylamino group.</p>	516	517



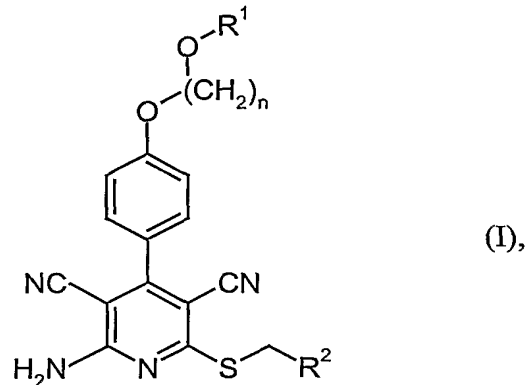
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
22	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(SCC3=CN(C=C3N)C4=CC=CC=N4)c2</chem>	502	503
23	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(SCC3=CN(C(C)C)C=C3N)c2</chem>	453	454

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
24		521	522
25		590	591

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
26	 <p>Chemical structure of compound 26: A pyrimidine ring substituted with a hydroxyethyl ether group, two cyano groups, and an amino group. It is linked via a sulfur atom to a thiazole ring, which is further substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group.</p>	576	577
27	 <p>Chemical structure of compound 27: A pyrimidine ring substituted with a methoxyethyl ether group, two cyano groups, and an amino group. It is linked via a sulfur atom to a thiazole ring, which is further substituted with a dimethylamino group.</p>	467	468

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

n eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

10 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet

und

15 R<sup>2</sup> Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, Pyridyl-amino, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, Piperidiny, Piperaziny, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylpiperaziny, Pyrrolidiny, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrimidiny, Pyraziny, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiertes Thiazolyl oder

20 gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

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

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

5 n die Zahl 2 bedeutet,

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet

und

10

R<sup>2</sup> Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, Piperidinyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl oder  
15 gegebenenfalls bis zu dreifach durch Chlor oder Methoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

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

20 3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

n die Zahl 2 bedeutet,

25

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

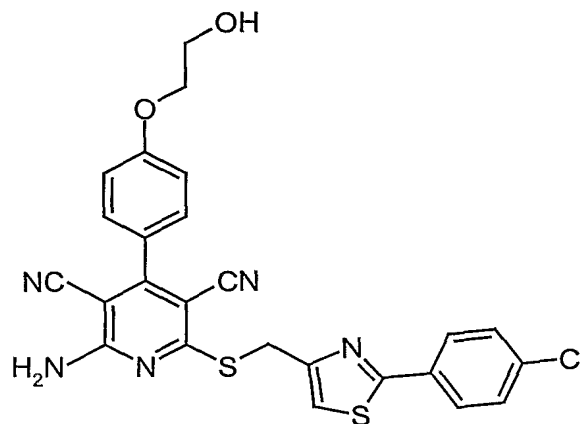
30

R<sup>2</sup> Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-

Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, 2-Methyl-thiazol-5-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl substituiert sein kann,

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

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 mit der folgenden Struktur

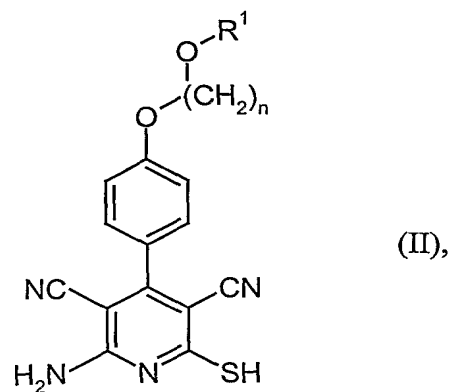


10

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

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

15

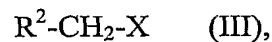


worin

n und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)

5



worin

10

R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht,

umsetzt.

15

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

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen Hilfsstoff.

20

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

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.

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.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/13432

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K31/4418 C07D213/85 C07D417/12 C07D417/14 A61P25/00  
 A61P9/00 A61P29/00 A61P11/06

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

**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 R1 and R2 sind Wasserstoff und R3 ist substituierte Phenyl worin substituierte = substituierte Alkoxy (S. 12, Z. 23-24) und substituierte Alkoxy = u.a. durch Hydroxy substituiert (S.14, Z.2) claim 1; examples A388, B267, B371 ---	1-11
E	WO 03 008384 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 30 January 2003 (2003-01-30) claim 1 --- -/--	1-11

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  <b>31 March 2003</b>	Date of mailing of the international search report  <b>08/04/2003</b>
---	---

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   <b>Gettins, M</b>
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/13432

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 02 079195 A (VAUPEL ANDREA ;SHIMADA MITSUYUKI (DE); STASCH JOHANNES-PETER (DE);) 10 October 2002 (2002-10-10) examples 10,15,17,20,25,49,51 -----	1-11
P,X	WO 02 070485 A (VAUPEL ANDREA ;STASCH JOHANNES PETER (DE); BAYER AG (DE); HUEBSCH) 12 September 2002 (2002-09-12) claim 1; example 70 -----	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13432

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
			HU	0202810 A2	28-12-2002
			NO	20021449 A	07-05-2002
			SK	4342002 A3	06-08-2002
			-----		
WO 03008384 4	A		NONE		
-----					
WO 02079195	A	10-10-2002	DE	10115922 A1	10-10-2002
			WO	02079195 A1	10-10-2002
-----					
WO 02070485	A	12-09-2002	DE	10110754 A1	19-09-2002
			WO	02070485 A1	12-09-2002
-----					

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13432

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K31/4418 C07D213/85 C07D417/12 C07D417/14 A61P25/00 A61P9/00 A61P29/00 A61P11/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes 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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	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 R1 and R2 sind Wasserstoff und R3 ist substituierte Phenyl worin substituierte = substituierte Alkoxy (S. 12, Z. 23-24) und substituierte Alkoxy = u.a. durch Hydroxy substituiert (S.14, Z.2) Anspruch 1; Beispiele A388,B267,B371	1-11
E	WO 03 008384 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 30. Januar 2003 (2003-01-30) Anspruch 1	1-11
	---	-/--
<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 *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 31. März 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 08/04/2003
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 Gettins, M

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 02 079195 A (VAUPEL ANDREA ;SHIMADA MITSUYUKI (DE); STASCH JOHANNES-PETER (DE);) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Beispiele 10,15,17,20,25,49,51 -----	1-11
P,X	WO 02 070485 A (VAUPEL ANDREA ;STASCH JOHANNES PETER (DE); BAYER AG (DE); HUEBSCH) 12. September 2002 (2002-09-12) Anspruch 1; Beispiel 70 -----	1-11

## INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13432

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
			HU 0202810 A2	28-12-2002
			NO 20021449 A	07-05-2002
			SK 4342002 A3	06-08-2002
			-----	
WO 03008384 4	A	KEINE		
-----				
WO 02079195	A	10-10-2002	DE 10115922 A1	10-10-2002
			WO 02079195 A1	10-10-2002
-----				
WO 02070485	A	12-09-2002	DE 10110754 A1	19-09-2002
			WO 02070485 A1	12-09-2002
-----				

(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  
22. Juli 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/060887 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/14,  
413/12, 333/44

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014871

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 00 111.5 7. Januar 2003 (07.01.2003) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): THOMAS, Christian,  
R. [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,  
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (BW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, 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 Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.



WO 2004/060887 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 5-CHLORO-N-({5S}-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXA-  
ZOLIDIN-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 5-CHLOR-N-({5S}-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-  
PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENCARBOXAMID

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 5-chloro-N-({5S}-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-  
phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide starting from 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride,  
(2S)-3-amino-propane-1,2-diol and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone.

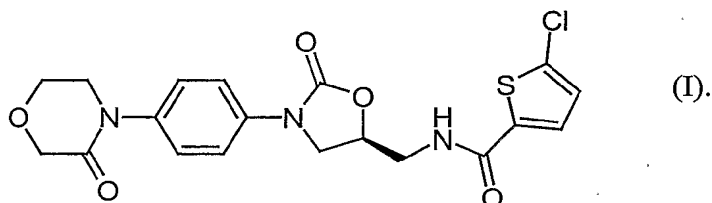
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({5S}-2-oxo-3-[4-(3-  
oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlor-  
id, (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon.

- 1 -

**Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid, (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon.

Die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO-A 01/47919 bekannt und entspricht der Formel (I)

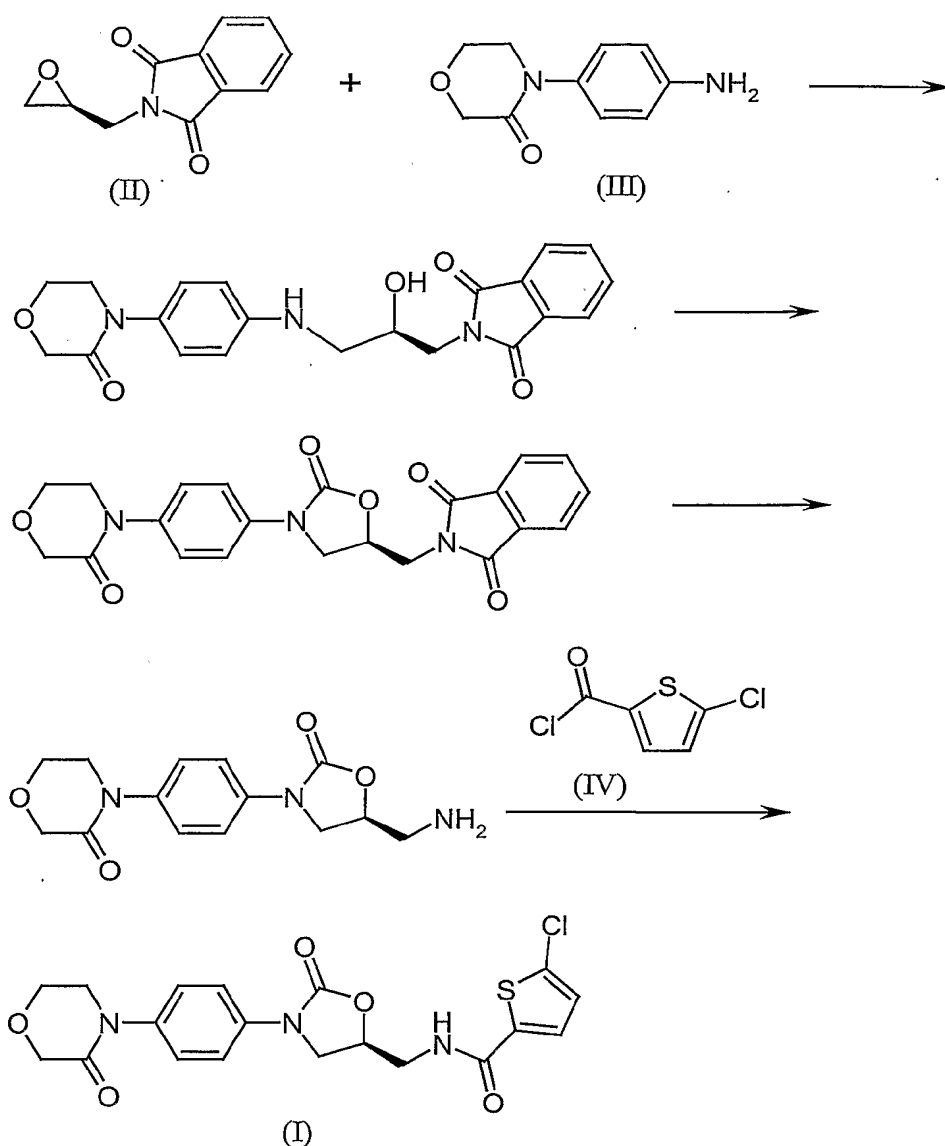


Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa und kann als Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen eingesetzt werden.

In WO-A 01/47919 ist auch eine Methode zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (II), 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) beschrieben:

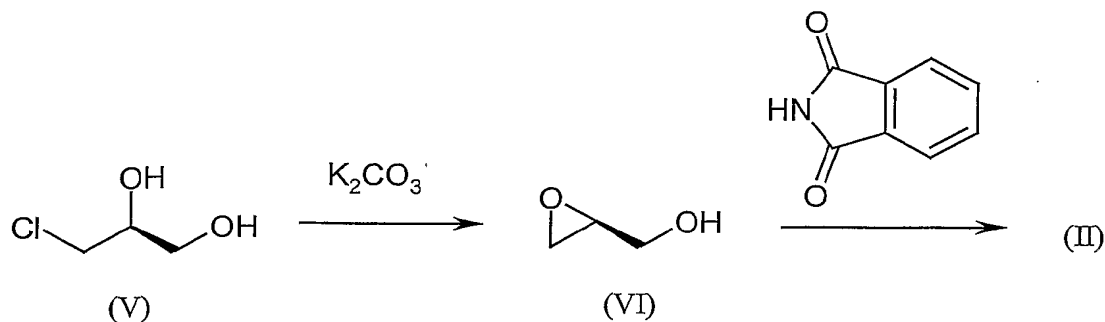


- 2 -



Das Epoxyphthalimid (II) wird dabei durch Umsetzung von (2*S*)-1-Chlorpropan-2,3-diol (V) mit Kaliumcarbonat über die Stufe des (*S*)-Glycidols (VI) und anschließende Mitsunobu-Reaktion mit Phtalimid hergestellt:

- 3 -



Das aus WO-A 01/47919 bekannte Verfahren weist verschiedene Nachteile auf, die sich besonders ungünstig bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) in technischem Maßstab auswirken:

So ist das Glycidol (VI) insbesondere in größeren Mengen polymerisationsempfindlich und damit nicht lagerstabil, darüber hinaus toxisch und potentiell carcinogen. Die Mitsunobu-Reaktion bei der Herstellung von Verbindung (II) ist technisch aufwendig, da zum einen bei größeren Ansätzen leicht Racemisierung auftritt. Zum anderen ist die Atomökonomie äußerst unbefriedigend, da in stöchiometrischen Mengen Triphenylphosphinoxid und Diisopropylazodicarboxylat-Hydrazid als Abfallstoffe erzeugt werden. Darüber hinaus wird das Stickstoffatom im Oxazolidinonring des Zielmoleküls (I) Phthalimid-geschützt eingeführt. Der Phthalsäurerest als Schutzgruppe muss aber im weiteren Verlauf der Synthese entfernt werden, was die Anzahl an Stufen erhöht und zusätzlichen Abfall bedeutet.

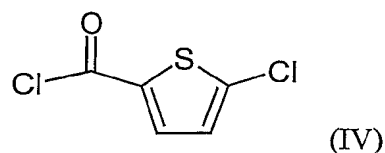
Daraus ergibt sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in großen Mengen bereitzustellen.

Überraschend wurde nun gefunden, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer verkürzten Reaktionssequenz unter Verwendung von lagerstabilen und weniger toxischen Ausgangsstoffen ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) in verbesserter Ausbeute herstellen kann. Hierbei wird auch die

- 4 -

Verwendung von Schutzgruppen vermieden, was die Anzahl an Stufen reduziert und somit die Reaktionszeit verkürzt.

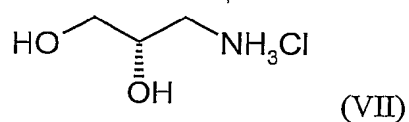
Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)



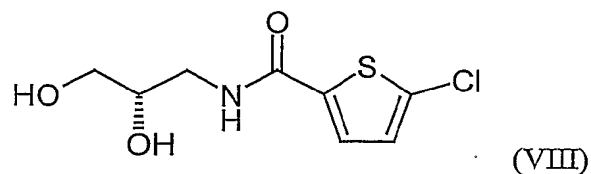
aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure hergestellt.

Die Herstellung von Verbindung (IV) kann dabei unter den üblichen Reaktionsbedingungen für die Herstellung von Carbonsäurechloriden aus den entsprechenden Carbonsäuren erfolgen. Bevorzugt ist die Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure mit Thionylchlorid als Chlorierungsreagenz in Toluol als Lösungsmittel.

Im zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII)



zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII)

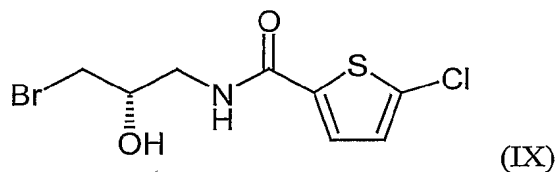


umgesetzt.

- 5 -

Die Reaktion (IV) + (VII)  $\rightarrow$  (VIII) kann unter den für die Knüpfung von Amidbindungen aus den entsprechenden Carbonsäurechloriden und Aminen üblichen Reaktionsbedingungen erfolgen. Bevorzugt ist ein Zweiphasensystem aus wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 2-Methyltetrahydrofuran als organischem Lösungsmittel. (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol wird als freie Base oder als Säureadditionssalz eingesetzt. Bevorzugt ist das Hydrochlorid (VII), das besser kristallisiert als die freie Base und deshalb gut handhabbar ist. Zur Erhöhung der Reaktionsausbeute wird gegebenenfalls entweder ein Überschuss an Amin verwendet oder es wird eine Hilfsbase zugesetzt. Der Zusatz von 1 bis 3, vorzugsweise 2, Äquivalenten einer Hilfsbase wie Natriumhydrogencarbonat ist bevorzugt. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, bevorzugt von 5°C bis 30°C.

Im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX)



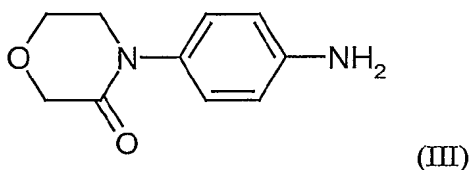
überführt.

Die Umsetzung (VIII)  $\rightarrow$  (IX) wird mit 1 bis 5 vorzugsweise 3 bis 5, insbesondere 4 Äquivalenten einer Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart von Essigsäureanhydrid durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 20°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 60 und 65°C. Die zugesetzte Methanollmenge kann über einen breiten Bereich variiert werden, vorzugsweise werden 40 bis 80 Mol, insbesondere 50 bis 60 Mol, Methanol pro Mol (VIII)

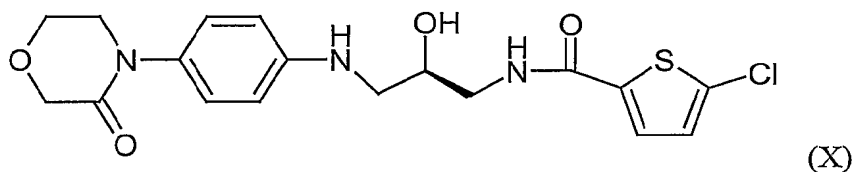
- 6 -

eingesetzt. Für die Aufarbeitung werden die Lösungsmittel abdestilliert, vorzugsweise im Vakuum. Der zurückbleibende Destillationssumpf wird gegebenenfalls vor der Filtration des Produktes noch neutralisiert.

Im vierten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III)



zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{{(*R*)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X)



umgesetzt.

Das Lösungsmittel für die Reaktion (IX) + (III) -> (X) kann breit variiert werden, bevorzugt ist Toluol. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 80°C und 200°C, bevorzugt ist ein Bereich zwischen 90°C und 110°C. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Collidin, bevorzugt ist die Verwendung von Collidin. Die Stöchiometrie der Reaktion und die Reaktionszeit sind über einem breiten Bereich variierbar, bevorzugt ist ein Verhältnis von Verbindung (IX) zu Verbindung (III) zu Collidin von 1.2 zu 1.0 zu 1.0 und eine Reaktionszeit von 4 bis 8, insbesondere von 5 bis 6 Stunden.

- 7 -

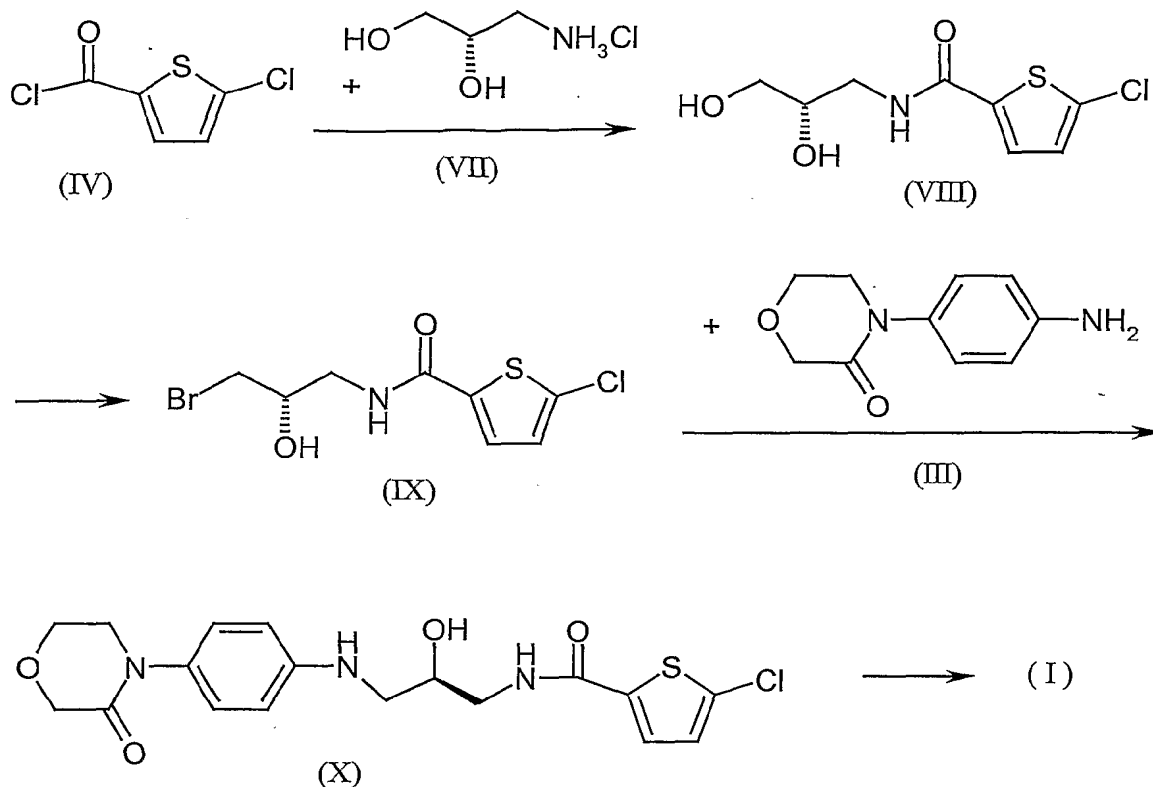
Im fünften Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-morpholin-}4\text{-yl)-phenylamino]}\text{-propyl}\}$ -amid (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent zu 5-Chlor- $N\text{-}(\{(5S)\text{-}2\text{-oxo-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-}4\text{-morpholinyl)-phenyl]}\text{-}1,3\text{-oxazolidin-}5\text{-yl}\})\text{-methyl}\text{-}2\text{-thiophencarbox-}$ amid (I) umgesetzt.

Bei der Umsetzung (X)  $\rightarrow$  (I) werden ein oder mehrere Äquivalente Phosgen oder Phosgenäquivalente in Gegenwart inerte Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische eingesetzt. Phosgenäquivalente sind beispielsweise Phosgenersatzstoffe wie Di- oder Triphosgen oder Kohlenmonoxidäquivalente wie beispielsweise N,N-Carbonylbisimidazol. Bevorzugt ist die Verwendung von 1 bis 2 Äquivalenten, insbesondere 1.1 bis 1.3 Äquivalenten, N,N-Carbonylbisimidazol in einem Lösungsmittelgemisch aus 1-Methyl-2-pyrrolidon und Toluol. Zur Reinigung des Produktes schließt sich gegebenenfalls eine Klärfiltration und/oder eine Umkristallisation an. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20°C bis 150°C, bevorzugt von 30°C bis 110°C, insbesondere von 75°C bis 85°C.

Die einzelnen Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das folgende Schema fasst die Synthese zusammen:

- 8 -



Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

### Synthese von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophenecarboxamid (I)

#### 1. Schritt:

##### 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)

53,6 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (kommerziell erhältlich) werden in 344 g Toluol suspendiert und auf 80°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 47,2 g Thionylchlorid über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft, anschließend wird 30 Minuten bei 75 bis 80°C und dann zwei Stunden bei Rückflusstemperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das

- 9 -

Reaktionsgemisch bei 30 bis 35°C und einem Druck von 40 bis 48 mbar auf ein Volumen von ca. 200 ml eingengt. Die so erhaltene Lösung des Säurechlorids in Toluol wird direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

## 2. Schritt:

### 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII)

461 g Natriumhydrogencarbonat und 350 g (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) (kommerziell erhältlich) werden bei 13 bis 15°C in 2,1 l Wasser vorgelegt und mit 950 ml 2-Methyltetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Mischung werden unter Kühlung bei 15 bis 18°C 535,3 g 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (ca. 93 %ig) in 180 ml Toluol über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird in mehreren Schritten mit insgesamt 1,5 l Toluol versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 593,8 g; entspricht 91,8 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 114 bis 114,5°C

## 3. Schritt:

### 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX)

Zu einer Suspension von 100 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) in 250 ml Eisessig werden bei 21 bis 26°C über einen Zeitraum von 30 Minuten 301,7 ml einer 33 %ige Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zugegeben. Anschließend werden 40 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und der Reaktionsansatz wird drei Stunden bei 60 bis 65°C gerührt. Bei 20 bis 25°C werden dann über einen Zeitraum von 30 Minuten 960 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden unter Rückfluss und dann über Nacht bei 20 bis 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Lösungsmittel im Vakuum bei ca. 95 mbar abdestilliert. Die zurückbleibende Suspension wird mit 50 ml 1-Butanol und



- 10 -

350 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 89,8 g; entspricht 70,9 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 120°C

#### 4. Schritt:

##### **5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X)**

55 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) und 29,4 g 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) (eine Herstellmethode ist beispielsweise in WO-A 01/47919 auf den Seiten 55 bis 57 beschrieben) werden bei 20 bis 25°C in 500 ml Toluol suspendiert und mit 18,5 g Collidin und 10 ml Ethanol versetzt. Der Reaktionsansatz wird 6 Stunden auf 103 bis 105°C erhitzt und dann in der Hitze mit 50 ml 1-Butanol versetzt. Nach Abkühlen auf 30°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Toluol und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 42,0 g; entspricht 61,8 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 198,5°C

#### 5. Schritt:

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

25 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X) werden bei 20 bis 25°C in 250 ml Toluol suspendiert und mit 37,5 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon und 11,9 g N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Der Reaktionsansatz wird 20 Minuten auf 80 bis 83°C und anschließend eine Stunde auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 20°C wird das

- 11 -

ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 23,7 g; entspricht 91,5 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 230°C

**Patentansprüche**

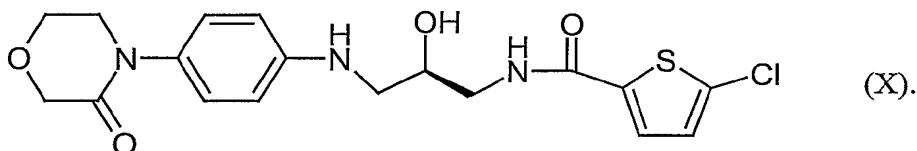
1. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man  
  
in einem ersten Schritt durch Chlorierung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) herstellt, dieses dann  
  
in einem zweiten Schritt mit (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) umsetzt, dieses dann  
  
in einem dritten Schritt in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) überführt, dieses dann  
  
in einem vierten Schritt durch Umsetzung mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{{(*R*)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X) überführt und dieses dann  
  
in einem fünften Schritt mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.
2. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) umsetzt.
3. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII).

- 13 -

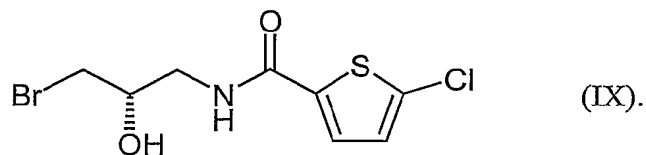
4. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-morpholin-}4\text{-yl)-phenylamino]}\text{-propyl}\}$ -amid (X), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(S)\text{-}3\text{-brom-}2\text{-hydroxy-propyl}\}$ -amid (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) umsetzt.
5. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-*N*- $\{(S)\text{-}2\text{-oxo-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-}4\text{-morpholinyl)-phenyl]}\text{-}1,3\text{-oxazolidin-}5\text{-yl}\}$ -methyl-2-thiophencarboxamid der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-morpholin-}4\text{-yl)-phenylamino]}\text{-propyl}\}$ -amid (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Phosgenäquivalent *N,N*-Carbonyldiimidazol ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass 1.1 bis 1.3 Äquivalente *N,N*-Carbonyldiimidazol eingesetzt werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus 1-Methyl-2-pyrrolidon und Toluol stattfindet.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-morpholin-}4\text{-yl)-phenylamino]}\text{-propyl}\}$ -amid (X) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(S)\text{-}3\text{-brom-}2\text{-hydroxy-propyl}\}$ -amid (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) hergestellt wird.

- 14 -

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) hergestellt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (*2S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) hergestellt wird.
12. 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{{(*R*)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid der Formel (X)



13. 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid der Formel (IX)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D333/44

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, INSPEC, WPI Data, BEILSTEIN 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.
X	WO 03/000256 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS) 3 January 2003 (2003-01-03) examples 63,97	5-9, 12
A	the whole document	1, 2, 4, 10, 11
A	----- DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XPO02278203 Database accession no. 8822985 abstract	2
A	& J.ORG.CHEM, vol. 67, no. 11, 2002, pages 3933-3936, figure 2; examples 9,10 ----- -/--	2

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

27 April 2004

Date of mailing of the international search report

13/05/2004

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 03/14871

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 01/47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE (DE)) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application the whole document -----	1,2,4-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14871

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03000256	A	03-01-2003	DE 10129725 A1	02-01-2003
			CA 2451258 A1	03-01-2003
			CZ 20033451 A3	17-03-2004
			WO 03000256 A1	03-01-2003
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 2841401 A	09-07-2001
			BG 106825 A	28-02-2003
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CA 2396561 A1	05-07-2001
			CN 1434822 T	06-08-2003
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			EE 200200341 A	15-10-2003
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			HU 0203902 A2	28-03-2003
			JP 2003519141 T	17-06-2003
			NO 20023043 A	14-08-2002
			SK 9082002 A3	01-04-2003
			TR 200201636 T2	21-10-2002
			US 2003153610 A1	14-08-2003
ZA 200204188 A	27-05-2003			



<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D333/44		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes 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, INSPEC, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/000256 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS) 3. Januar 2003 (2003-01-03) Beispiele 63,97	5-9, 12
A	das ganze Dokument	1, 2, 4, 10, 11
A	----- DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002278203 Database accession no. 8822985	2
A	Zusammenfassung & J.ORG.CHEM, Bd. 67, Nr. 11, 2002, Seiten 3933-3936, Abbildung 2; Beispiele 9,10 ----- -/--	2
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<sup>o</sup> 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  27. April 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  13/05/2004
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

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE (DE)) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1,2,4-13

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. s Aktenzeichen

PCT/EP 03/14871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03000256      A	03-01-2003	DE 10129725 A1	02-01-2003
		CA 2451258 A1	03-01-2003
		CZ 20033451 A3	17-03-2004
		WO 03000256 A1	03-01-2003
WO 0147919      A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
		AU 2841401 A	09-07-2001
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 T	06-08-2003
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		EE 200200341 A	15-10-2003
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003

(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  
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/060940 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/20, 31/5377
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012897
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
13. November 2004 (13.11.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10355461.0 27. November 2003 (27.11.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENKE, Klaus [DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- 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.



WO 2005/060940 A2

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF A SOLID, ORALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FESTEN, ORAL APPLIZIERBAREN PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a solid, orally applicable pharmaceutical composition containing 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophen carboxamide in a hydrophilized form, and the use thereof for preventing and/or treating diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

**Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Modifikationen von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate mit umfasst.

Der Wirkstoff (I) weist eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit auf (ca. 7 mg/L). Dadurch können sich Schwierigkeiten bei der oralen Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit sind in der Vergangenheit verschiedene Konzepte beschrieben worden:

So werden häufig Lösungen von Wirkstoffen angewendet, die beispielsweise in Weichgelenkapseln abgefüllt werden können. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes (I) in den für diesen Zweck geeigneten Lösungsmitteln ist diese Option im vorliegenden Fall aber nicht anwendbar, da in der notwendigen Dosisstärke Kapselgrößen resultieren würden, die nicht mehr schluckbar sind.

Ein alternatives Verfahren stellt die Amorphisierung des Wirkstoffes dar. Hierbei erweist sich sowohl die Lösungsmethode als problematisch, da der Wirkstoff (I) auch in pharmazeutisch akzeptablen Lösemitteln wie Ethanol oder Aceton schlecht löslich ist. Auch eine Amorphisierung des Wirkstoffes über die Schmelzmethode ist wegen des hohen Wirkstoff-Schmelzpunktes (ca. 230°C) ungünstig, da ein unerwünscht hoher Anteil von Abbaukomponenten während der Herstellung entsteht.

Weiterhin ist ein Verfahren zur Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen am Beispiel von Hexobarbital und Phenytoin beschrieben worden (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 67, No. 7, July 1978, 935 – 939: "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic

Drugs on Release Rate from Capsules“; Lerk, Lagas, Lie-A-Huen, Broersma, Zuurman, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 68, No. 5, May 1979, 634-638: “In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules“). Die Wirkstoffteilchen werden hierbei in einem Mischer unter weitgehender Vermeidung eines Agglomerationsschrittes mit einer Methyl- bzw. Hydroxyethylcellulose-Lösung vermischt und dann getrocknet. Der so erhaltene Wirkstoff wird anschließend ohne weitere Behandlung in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes (I) im Rahmen der Feuchtgranulation ein verbessertes Absorptionsverhalten bewirkt. Die Verwendung des Wirkstoffes (I) in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit der so erhaltenen Formulierung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form, wobei

- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
  - (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
- Die Feuchtgranulation im Verfahrensschritt (a) kann in einem Mischer (= Mischergranulation) oder in einer Wirbelschicht (= Wirbelschichtgranulation) erfolgen, bevorzugt ist die Wirbelschichtgranulation.

Bei der Feuchtgranulation kann der Wirkstoff (I) entweder als Feststoff in der Vormischung (Vorlage) vorgelegt werden oder er wird in der Granulierflüssigkeit suspendiert. Bevorzugt wird der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen (Suspensionsverfahren).

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der kristalline Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Der Wirkstoff (I) besitzt dabei vorzugsweise eine

mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 1 und 8  $\mu\text{m}$  sowie  $X_{90}$  (90 %-Anteil) kleiner 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 15  $\mu\text{m}$ .

Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der Granulierflüssigkeit dispergiert oder vorzugsweise darin gelöst.

Als Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit können organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Aceton, oder Wasser oder Gemische davon verwendet werden. Bevorzugt wird Wasser als Lösungsmittel verwendet.

Als hydrophile Bindemittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete hydrophile Zusatzstoffe eingesetzt, vorzugsweise solche, die sich im Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit lösen.

Vorzugsweise werden dabei hydrophile Polymere wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), L-HPC (niedrigsubstituierte HPC), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Gelatine, Guargummi, partiell hydrolysierte Stärke, Alginate oder Xanthan eingesetzt. Besonders bevorzugt wird HPMC als hydrophiles Bindemittel eingesetzt.

Das hydrophile Bindemittel kann dabei in einer Konzentration von 1 bis 15 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 1 bis 8 % enthalten sein.

Als gegebenenfalls vorhandene Netzmittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete Netzmittel (Tenside) eingesetzt. Beispielsweise seien genannt:

Natriumsalze von Fettalkoholsulfaten wie Natriumlaurylsulfat, Sulfosuccinate wie Natriumdioctylsulfosuccinat, partielle Fettsäureester mehrwertiger Alkohole wie Glycerinmonostearat, partielle Fettsäureester des Sorbitans wie Sorbitanmonolaurat, partielle Fettsäureester des Polyhydroxyethylensorbitans wie Polyethylenglycol-Sorbitan-monolaurat, -monostearat oder -monooleat, Polyhydroxyethylen-Fett-alkoholether, Polyhydroxyethylen-Fettsäureester, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere (Pluronic®) oder ethoxylierte Triglyceride. Bevorzugt wird Natriumlaurylsulfat als Netzmittel eingesetzt.

Das Netzmittel wird bei Bedarf in einer Konzentration von 0.1 bis 5 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 0.1 bis 2 % eingesetzt.

In der Vormischung (Vorlage) der Feuchtgranulation sind weitere pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten. Beispielsweise seien genannt:

- 5     •     Füllstoffe und Trockenbindemittel wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, ver-  
kieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesium-  
trisilikat, Mannitol, Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose (wasserfrei oder als Hydrat,  
beispielsweise Monohydrat), Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder  
Maltodextrine
  
- 10    •     Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte  
Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC  
(niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumgly-  
kolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke  
oder Kartoffelstärke
  
- 15    Im Fall von Tablettenformulierungen mit modifizierter (verzögerter) Wirkstofffreisetzung können  
statt der Zerfallsförderer (Sprengmittel) Stoffe enthalten sein, die die Freisetzungsrates beein-  
flussen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose,  
Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Galaktomannan, Xanthan, Glyceride,  
Wachse, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethyl-  
20    acrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern,  
Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacryl-  
säuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.

Das im Verfahrensschritt (a) erhaltene Granulat wird anschließend im Verfahrensschritt (b) in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt.

- 25    Der Verfahrensschritt (b) umfasst beispielsweise Tablettieren, Abfüllen in Kapseln, vorzugsweise  
Hartgelatinekapseln, oder Abfüllen als Sachets, jeweils nach üblichen, dem Fachmann geläufigen  
Methoden, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe.

Als pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe seien beispielsweise genannt:

- 30    •     Schmier-, Gleit-, Fließregulierungsmittel wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat,  
Calciumstearat, Natriumstearylfumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole,



Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat

- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

- 10 Die erfindungsgemäße feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfasst beispielhaft und vorzugsweise Granulate, mit Granulat gefüllte Hartgelatine kapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzen-  
Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzen-  
15 des Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzen-  
Tabletten insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle), wie im experimentellen Teil in Kapitel 5.2.2.  
beschrieben, einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

- Der Wirkstoff (I) kann in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 60 %, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung, vorliegen. Hierbei beträgt die Dosis des Wirkstoffes (I)  
20 vorzugsweise 1 bis 100 mg.

- Gegebenenfalls werden die erfindungsgemäßen Granulate oder Tabletten in einem weiteren Schritt unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen lackiert. Die Lackierung erfolgt unter Zusatz von üblichen, dem Fachmann geläufigen Lackier- und Filmbildemitteln wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon<sup>®</sup> VA64, BASF), Schellack, Acryl-  
25 und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethylacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate, Propylenglykol, Poly-  
30 ethylenglykol, Glycerintriacetat, Triethylcitrat und/oder Farbzusätzen/Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin oder geeigneter Farblacke.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aorto-  
5 koronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

## Experimenteller Teil

### 1. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Wirbelschichtgranulationsverfahren

#### **1.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)**

5	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35.0 mg
	Laktose Monohydrat	22.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
10	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 3.350	0.5 mg
	Titandioxid	<u>0.5 mg</u>
15		87.5 mg

#### **1.2 Herstellung**

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert ist.

## 2. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Schnellmischergranulationsverfahren

### 2.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	5.0 mg
5	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	33.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	2.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
10	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 400	0.5 mg
	Eisenoxid gelb	0.1 mg
	Titandioxid	<u>0.4 mg</u>
15		87.5 mg

### 2.2 Herstellung

In einem Schnellmischer werden die Einsatzstoffe mikrokristalline Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose gemischt (Granulatvorlage). Hydroxypropylmethylcellulose (3 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit der Granulatvorlage zugegeben und mit Hilfe des schnell rotierenden Rührwerkes gleichmäßig mit der Granulatvorlage vermischt. Nach erfolgter Durchmischung wird das feuchte Granulat gesiebt (4 mm Maschenweite) und in der Wirbelschicht getrocknet. Nach Siebung des getrockneten Granulates (0.8 mm Maschenweite) wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid und Eisenoxid gelb, wobei die Pigmente zuvor in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropyl-methylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert werden.

### 3. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung als Sachets

#### 3.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Sachet)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	50.0 mg
5	Mannitol	662.0 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	15.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	15.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil <sup>®</sup> 200, Degussa)	2.0 mg
10	Erdbeearoma, sprühgetrocknet	<u>5.0 mg</u>
		750.0 mg

#### 3.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus Mannitol und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil<sup>®</sup>) und Erdbeearoma zugegeben und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird zu jeweils 750 mg mit Hilfe einer Sachetabfüllmaschine in Sachetbeutel abgefüllt.

### 20 4. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung in Hartgelatine kapseln

#### 4.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Kapsel)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	30.0 mg
25	Laktose Monohydrat	79.5 mg
	Maisstärke	25.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	4.5 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil <sup>®</sup> 200, Degussa)	<u>0.5 mg</u>
30		160.0 mg

## 4.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokrystalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Maisstärke aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) zugegeben und gemischt. Die erhaltene Mischung wird zu jeweils 160 mg in Hartgelatine kapseln der Kapselgröße 2 abgefüllt.

## 5. Vergleich von Tabletten mit / ohne hydrophilisiertem Wirkstoff (I)

### 10 5.1 Tablettenzusammensetzung, -herstellung

Um die Tabletteneigenschaften und die verbesserte Bioverfügbarkeit von Formulierungen mit hydrophilisiertem Wirkstoff (I) zu untersuchen, werden unlackierte Tabletten mit 10 mg Wirkstoffgehalt (I) folgender Zusammensetzung hergestellt (in mg/Tablette):

	Wirkstoff (I), mikronisiert	10.0 mg
15	Mikrokrystalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	27.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
20	Magnesiumstearat	<u>0.6 mg</u>
		85.0 mg

Tablette A: hergestellt durch Direkttablettierung ohne Granulation

Tablette B: hergestellt durch das unter 1.2 beschriebene Wirbelschicht-granulations-/Suspensionsverfahren

25 Die Mischung für Tablette A und das Granulat für Tablette B werden jeweils zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Bruchfestigkeit von ca. 70 – 80 N gepresst.

### 5.2 Tabletteneigenschaften

#### 5.2.1 Zerfallszeit in Wasser (USP-Zerfallstester, Erweka):

	Tablette A:	ca. 1.5 Minuten
30	Tablette B:	ca. 6.5 Minuten

### 5.2.2 in-vitro Freisetzung

In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Wirkstoffmengen bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tabletten wiedergegeben:

*Tabelle 1: in-vitro Freisetzung*

	15 min	30 min	45 min	60 min
Tablette A	87 %	92 %	93 %	94 %
Tablette B	94 %	95 %	96 %	96 %

5

(USP-Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4.5 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, 75 UpM)

### 5.2.3 Bioverfügbarkeit

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden drei Hunden jeweils drei Tabletten A bzw. drei Tabletten B cross-over appliziert. In der folgenden Tabelle 2 sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter nach oraler Gabe von 3 mg Wirkstoff (I) / kg aufgelistet:

10

**Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Wirkstoff (I)**

		Tier			Mean geom.	S.D. geom.	Mean arithm.	S.D. arithm.
		1	2	3				
<b>Tablette A</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/L]	<b>0,464</b>	<b>0,770</b>	<b>1,11</b>	<b>0,735</b>	<b>1,55</b>	<b>0,782</b>	<b>0,325</b>
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
<b>Tablette B</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/L]	<b>0,938</b>	<b>1,01</b>	<b>1,24</b>	<b>1,06</b>	<b>1,16</b>	<b>1,06</b>	<b>0,159</b>
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382

Ergebnis: Trotz langsameren Zerfalls (siehe 5.2.1) und sehr ähnlicher in-vitro Freisetzung (siehe 5.2.2) von Tablette B im Vergleich zu Tablette A besitzt Tablette B deutliche Vorteile bei der Absorption und damit eine um ca. 35 % gesteigerte Bioverfügbarkeit. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme der Variabilität festzustellen. Der einzige Unterschied zwischen Tablette A und Tablette B ist die Hydrophilisierung des Wirkstoffes (I) bei Tablette B mit Hilfe des Suspensionsverfahrens im Rahmen der Feuchtgranulierung .



**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, dadurch gekennzeichnet, dass  
5
- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
- (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
- 10 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Feuchtgranulationsmethode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt wird.  
15
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tablette ist.
- 20 7. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfahren gemäß Anspruch 1.
8. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.
- 25 9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration von 1 bis 60 % bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vorliegt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, enthaltend Natriumlaurylsulfat als Netzmittel.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, enthaltend Natriumlaurylsulfat in einer Konzentration von 0.1 bis 5 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophiles Bindemittel.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose in einer Konzentration von 1 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15 in Form einer Tablette.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Form einer schnell freisetzen- den Tablette.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mit einem Lack überzogen ist.
19. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
20. Verwendung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
21. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18.



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 55 461 A1** 2005.06.23

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 55 461.0**  
(22) Anmeldetag: **27.11.2003**  
(43) Offenlegungstag: **23.06.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/5377**  
**A61P 7/02**

(71) Anmelder:  
**Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE**

(72) Erfinder:  
**Benke, Klaus, Dr., 51465 Bergisch Gladbach, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

**[0002]** 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Modifikationen von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate mit umfasst.

**[0003]** Der Wirkstoff (I) weist eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit auf (ca. 7 mg/L). Dadurch können sich Schwierigkeiten bei der oralen Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

**[0004]** Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit sind in der Vergangenheit verschiedene Konzepte beschrieben worden:

So werden häufig Lösungen von Wirkstoffen angewendet, die beispielsweise in Weichgelatine kapseln abgefüllt werden können. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes (I) in den für diesen Zweck geeigneten Lösungsmitteln ist diese Option im vorliegenden Fall aber nicht anwendbar, da in der notwendigen Dosisstärke Kapselgrößen resultieren würden, die nicht mehr schluckbar sind.

**[0005]** Ein alternatives Verfahren stellt die Amorphisierung des Wirkstoffes dar. Hierbei erweist sich sowohl die Lösungsmethode als problematisch, da der Wirkstoff (I) auch in pharmazeutisch akzeptablen Lösemitteln wie Ethanol oder Aceton schlecht löslich ist. Auch eine Amorphisierung des Wirkstoffes über die Schmelzmethode ist wegen des hohen Wirkstoff-Schmelzpunktes (ca. 230°C) ungünstig, da ein unerwünscht hoher Anteil von Abbaukomponenten während der Herstellung entsteht.

**[0006]** Weiterhin ist ein Verfahren zur Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen am Beispiel von Hexobarbital und Phenytoin beschrieben worden (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 67, No. 7, July 1978, 935–939: "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic Drugs on Release Rate from Capsules"; Lerk, Lagas, Lie-A-Huen, Broersma, Zuurman, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 68, No. 5, May 1979, 634–638: "In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules"). Die Wirkstoffteilchen werden hierbei in einem Mischer unter weitgehender Vermeidung eines Agglomerationsschrittes mit einer Methyl- bzw. Hydroxyethylcellulose-Lösung vermischt und dann getrocknet. Der so erhaltene Wirkstoff wird anschließend ohne weitere Behandlung in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

**[0007]** Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes (I) im Rahmen der Feuchtgranulation ein verbessertes Absorptionsverhalten bewirkt. Die Verwendung des Wirkstoffes (I) in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit der so erhaltenen Formulierung.

**[0008]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form, wobei

(a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird

(b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.

**[0009]** Die Feuchtgranulation im Verfahrensschritt (a) kann in einem Mischer (= Mischergranulation) oder in einer Wirbelschicht (= Wirbelschichtgranulation) erfolgen, bevorzugt ist die Wirbelschichtgranulation.

**[0010]** Bei der Feuchtgranulation kann der Wirkstoff (I) entweder als Feststoff in der Vormischung (Vorlage) vorgelegt werden oder er wird in der Granulierflüssigkeit suspendiert. Bevorzugt wird der Wirkstoff (I) in der

Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen (Suspensionsverfahren).

**[0011]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt.

**[0012]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der kristalline Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Der Wirkstoff (I) besitzt dabei vorzugsweise eine mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 1 und 8  $\mu\text{m}$  sowie  $X_{90}$  (90 %-Anteil) kleiner 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 15  $\mu\text{m}$ .

**[0013]** Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der Granulierflüssigkeit dispergiert oder vorzugsweise darin gelöst.

**[0014]** Als Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit können organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Aceton, oder Wasser oder Gemische davon verwendet werden. Bevorzugt wird Wasser als Lösungsmittel verwendet.

**[0015]** Als hydrophile Bindemittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete hydrophile Zusatzstoffe eingesetzt, vorzugsweise solche, die sich im Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit lösen.

**[0016]** Vorzugsweise werden dabei hydrophile Polymere wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), L-HPC (niedrigsubstituierte HPC), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Gelatine, Guargummi, partiell hydrolysierte Stärke, Alginate oder Xanthan eingesetzt. Besonders bevorzugt wird HPMC als hydrophiles Bindemittel eingesetzt.

**[0017]** Das hydrophile Bindemittel kann dabei in einer Konzentration von 1 bis 15 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 1 bis 8 % enthalten sein.

**[0018]** Als gegebenenfalls vorhandene Netzmittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete Netzmittel (Tenside) eingesetzt. Beispielsweise seien genannt:

Natriumsalze von Fettalkoholsulfaten wie Natriumlaurylsulfat, Sulfosuccinate wie Natriumdioctylsulfosuccinat, partielle Fettsäureester mehrwertiger Alkohole wie Glycerinmonostearat, partielle Fettsäureester des Sorbitans wie Sorbitanmonolaurat, partielle Fettsäureester des Polyhydroxyethylensorbitans wie Polyethylenglycol-Sorbitan-monolaurat, -monostearat oder -monooleat, Polyhydroxyethylen-Fett-alkoholether, Polyhydroxyethylen-Fettsäureester, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymer (Pluronic®) oder ethoxylierte Triglyceride. Bevorzugt wird Natriumlaurylsulfat als Netzmittel eingesetzt.

**[0019]** Das Netzmittel wird bei Bedarf in einer Konzentration von 0.1 bis 5 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 0.1 bis 2 % eingesetzt.

**[0020]** In der Vormischung (Vorlage) der Feuchtgranulation sind weitere pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten. Beispielsweise seien genannt:

- Füllstoffe und Trockenbindemittel wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol, Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose (wasserfrei oder als Hydrat, beispielsweise Monohydrat), Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine
- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke

**[0021]** Im Fall von Tablettenformulierungen mit modifizierter (verzögerter) Wirkstofffreisetzung können statt der Zerfallsförderer (Sprengmittel) Stoffe enthalten sein, die die Freisetzungsrates beeinflussen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Galaktomannan, Xanthan, Glyceride, Wachse, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäuree-

thylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.

**[0022]** Das im Verfahrensschritt (a) erhaltene Granulat wird anschließend im Verfahrensschritt (b) in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt.

**[0023]** Der Verfahrensschritt (b) umfasst beispielsweise Tablettieren, Abfüllen in Kapseln, vorzugsweise Hartgelatine-Kapseln, oder Abfüllen als Sachets, jeweils nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe.

**[0024]** Als pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe seien beispielsweise genannt:

- Schmier-, Gleit-, Fließregulierungsmittel wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole, Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat
- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke

**[0025]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

**[0026]** Die erfindungsgemäße feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfasst beispielhaft und vorzugsweise Granulate, mit Granulat gefüllte Hartgelatine-Kapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzen- de Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzen- de Tabletten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind schnellfreisetzen- de Tabletten insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle), wie im experimentellen Teil in Kapitel 5.2.2. beschrieben, einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

**[0027]** Der Wirkstoff (I) kann in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 60 %, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung, vorliegen. Hierbei beträgt die Dosis des Wirkstoffes (I) vorzugsweise 1 bis 100 mg.

**[0028]** Gegebenenfalls werden die erfindungsgemäßen Granulate oder Tabletten in einem weiteren Schritt unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen lackiert. Die Lackierung erfolgt unter Zusatz von üblichen, dem Fachmann geläufigen Lackier- und Filmbildemitteln wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Schellack, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerintriacetat, Triethylcitrat und/oder Farbzusätzen/Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin oder geeigneter Farblacke.

**[0029]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

**[0030]** Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

## Experimenteller Teil

## 1. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (11 in hydrophilisierter Form/Wirbelschichtgranulationsverfahren

## 1.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)

Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
Mikrokristalline Cellulose	35.0 mg
Laktose Monohydrat	22.9 mg
Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
Magnesiumstearat	0.6 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
Polyethylenglykol 3.350	0.5 mg
Titandioxid	<u>0.5 mg</u>
	87.5 mg

## 1.2 Herstellung

**[0031]** Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert ist.

## 2. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (1) in hydrophilisierter Form/Schnellmischergranulationsverfahren

## 2.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)

Wirkstoff (I), mikronisiert	5.0 mg
Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
Laktose Monohydrat	33.9 mg
Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	2.0 mg
Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
Magnesiumstearat	0.6 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
Polyethylenglykol 400	0.5 mg
Eisenoxid gelb	0.1 mg
Titandioxid	<u>0.4 mg</u>
	87.5 mg

## 2.2 Herstellung

**[0032]** In einem Schnellmischer werden die Einsatzstoffe mikrokristalline Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose gemischt (Granulatvorlage). Hydroxypropylmethylcellulose (3 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit der Granulatvorlage zugegeben und mit Hilfe des schnell rotierenden Rührwerkes gleichmäßig mit der Granulatvorlage vermischt. Nach erfolgter Durchmischung wird das feuchte Granulat gesiebt (4 mm Maschenweite) und in der Wirbelschicht getrocknet. Nach Siebung des getrockneten Granulates (0.8 mm Maschenweite) wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid und Eisenoxid gelb, wobei die Pigmente zuvor in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropyl-methylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert werden.

## 3. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung als Sachets

## 3.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Sachet)

Wirkstoff (I), mikronisiert	50.0 mg
Mannitol	662.0 mg
Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	15.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	15.0 mg
Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil <sup>®</sup> 200, Degussa)	2.0 mg
Erdbeeraroma, sprühgetrocknet	<u>5.0 mg</u>
	750.0 mg

## 3.2 Herstellung

**[0033]** Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus Mannitol und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil<sup>®</sup>) und Erdbeeraroma zugegeben und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird zu jeweils 750 mg mit Hilfe einer Sachetabfüllmaschine in Sachetbeutel abgefüllt.

## 4. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung in Hartgelatinekapseln

## 4.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Kapsel)

Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
Mikrokristalline Cellulose	30.0 mg
Laktose Monohydrat	79.5 mg
Maisstärke	25.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	4.5 mg
Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil <sup>®</sup> 200, Degussa)	<u>0.5 mg</u>
	160.0 mg



## 4.2 Herstellung

**[0034]** Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Maisstärke aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) zugegeben und gemischt. Die erhaltene Mischung wird zu jeweils 160 mg in Hartgelatine kapseln der Kapselgröße 2 abgefüllt.

## 5. Vergleich von Tabletten mit/ohne hydrophilisiertem Wirkstoff (I)

## 5.1 Tablettenszusammensetzung, -herstellung

**[0035]** Um die Tabletteneigenschaften und die verbesserte Bioverfügbarkeit von Formulierungen mit hydrophilisiertem Wirkstoff (I) zu untersuchen, werden unlackierte Tabletten mit 10 mg Wirkstoffgehalt (I) folgender Zusammensetzung hergestellt (in mg/Tablette):

Wirkstoff (I), mikronisiert	10.0 mg
Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
Laktose Monohydrat	27.9 mg
Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
Magnesiumstearat	<u>0.6 mg</u>
	85.0 mg

Tablette A: hergestellt durch Direkttablettierung ohne Granulation  
 Tablette B: hergestellt durch das unter 1.2 beschriebene Wirbelschicht-granulations-/Suspensionsverfahren

**[0036]** Die Mischung für Tablette A und das Granulat für Tablette B werden jeweils zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Bruchfestigkeit von ca. 70 – 80 N gepresst.

## 5.2 Tabletteneigenschaften

## 5.2.1 Zerfallszeit in Wasser (USP-Zerfallstester, Erweka):

Tablette A: ca. 1.5 Minuten  
 Tablette B: ca. 6.5 Minuten

## 5.2.2 in-vitro Freisetzung

**[0037]** In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Wirkstoffmengen bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tabletten wiedergegeben:

Tabelle 1: in-vitro Freisetzung

	15 min	30 min	45 min	60 min
Tablette A	87 %	92 %	93 %	94 %
Tablette B	94 %	95 %	96 %	96 %

(USP-Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4.5 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, 75 UpM)

### 5.2.3 Bioverfügbarkeit

**[0038]** Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden drei Hunden jeweils drei Tabletten A bzw: drei Tabletten B cross-over appliziert. In der folgenden Tabelle 2 sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter nach oraler Gabe von 3 mg Wirkstoff (I)/kg aufgelistet:

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Wirkstoff (I)

		Tier			Mean geom.	S.D. geom.	Mean arithm.	S.D. arithm.
		1	2	3				
<b>Tablette A</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
<b>AUC(0-24)<sub>norm</sub></b>	<b>[kg·h/L]</b>	<b>0,464</b>	<b>0,770</b>	<b>1,11</b>	<b>0,735</b>	<b>1,55</b>	<b>0,782</b>	<b>0,325</b>
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
<b>Tablette B</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
<b>AUC(0-24)<sub>norm</sub></b>	<b>[kg·h/L]</b>	<b>0,938</b>	<b>1,01</b>	<b>1,24</b>	<b>1,06</b>	<b>1,16</b>	<b>1,06</b>	<b>0,159</b>
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382

**[0039]** Ergebnis: Trotz langsameren Zerfalls (siehe 5.2.1) und sehr ähnlicher in-vitro Freisetzung (siehe 5.2.2) von Tablette B im Vergleich zu Tablette A besitzt Tablette B deutliche Vorteile bei der Absorption und damit eine um ca. 35 % gesteigerte Bioverfügbarkeit. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme der Variabilität festzustellen. Der einzige Unterschied zwischen Tablette A und Tablette B ist die Hydrophilisierung des Wirkstoffes (I) bei Tablette B mit Hilfe des Suspensionsverfahrens im Rahmen der Feuchtgranulierung.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, **dadurch gekennzeichnet**, dass

(a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird  
 (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Feuchtgranulationsmethode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt wird.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt wird.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen wird.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tablette ist.

7. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfahren gemäß Anspruch 1.

8. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration von 1 bis 60 % bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vorliegt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, enthaltend Natriumlaurylsulfat als Netzmittel.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, enthaltend Natriumlaurylsulfat in einer Konzentration von 0.1 bis 5 %, bezogen auf die Gesamtmasse.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophiles Bindemittel.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose in einer Konzentration von 1 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15 in Form einer Tablette.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Form einer schnell freisetzenden Tablette.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mit einem Lack überzogen ist.

19. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

20. Verwendung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

21. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

(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  
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/068456 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 409/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014870

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Dezember 2004 (31.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102004002044.2 15. Januar 2004 (15.01.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERWE, Mathias  
[DE/DE]; Brunsberge 10, 45549 Sprockhövel (DE).  
THOMAS, Christian [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113  
Wuppertal (DE). REHSE, Joachim [DE/DE]; Am Kloster  
12, 42799 Leichlingen (DE). GROTJOHANN, Dirk  
[DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Str. 9, 51377 Leverkusen  
(DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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



WO 2005/068456 A1

(54) Title: PRODUCTION METHOD

(54) Bezeichnung: HERSTELLVERFAHREN

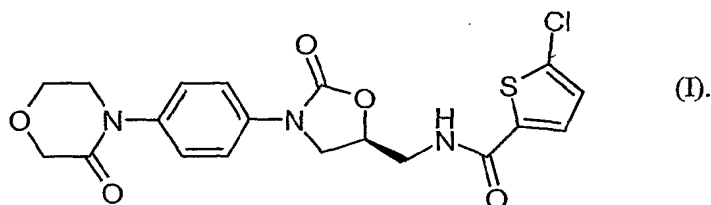
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophene carboxamide from 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dione, 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone, and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid.

**Herstellverfahren**

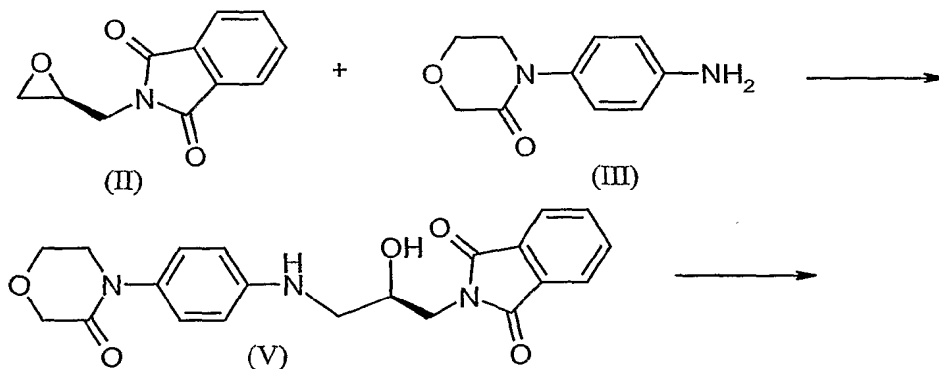
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion, 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon und  
5 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid.

Die Verbindung 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO-A 01/47919 bekannt und entspricht der Formel (I)



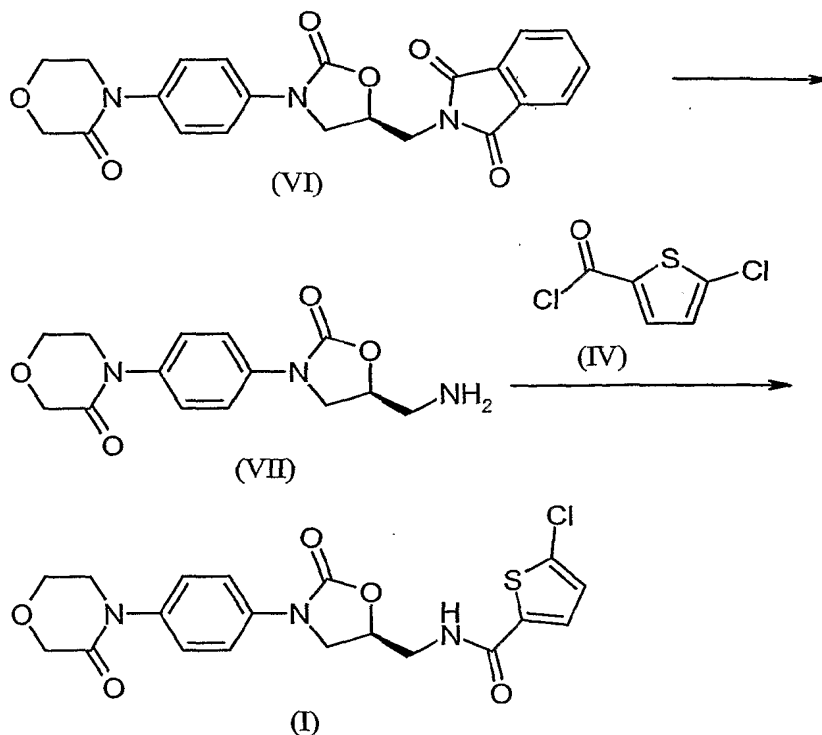
Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa und kann als  
10 Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen eingesetzt werden.

15 In WO-A 01/47919 ist auch eine Methode zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) im Gramm-Bereich, ausgehend von den gleichen Ausgangsverbindungen 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (II), 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), beschrieben:



20

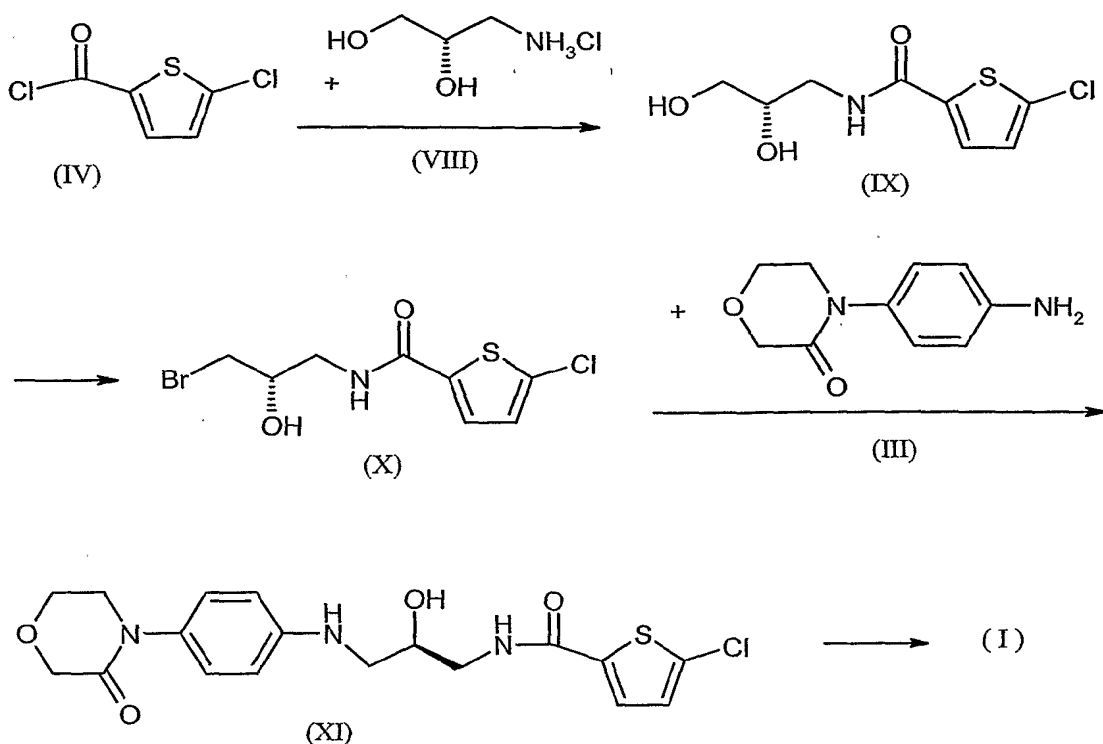
- 2. -



Hierbei wird 2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (II) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) zu 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (V) umgesetzt. Anschließend wird (V) mit einem Phosgenäquivalent in 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (VI) überführt. Die Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe liefert 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-on (VII), das abschließend mit 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) zu 5-Chlor-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) umgesetzt wird.

Dieses aus WO-A 01/47919 bekannte Verfahren weist aber verschiedene Nachteile in der Reaktionsführung auf, die sich besonders ungünstig bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) in technischem Maßstab auswirken.

15 In DE 10300111.5 ist ein Alternativverfahren für die Synthese der Verbindung der Formel (I) ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VIII) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) offenbart:



Hierbei wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VIII) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (IX) umgesetzt. Anschließend wird (IX) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (X) überführt, das dann mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl)-amid (XI) umgesetzt wird. Abschließend wird (XI) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent zu 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) umgesetzt.

- 10 Diese Alternativsynthese erlaubt eine Durchführung in technischem Maßstab, allerdings werden teilweise toxische Lösungsmittel oder Reagenzien verwendet. Dies ist *per se* von Nachteil, darüber hinaus müssen diese toxischen Substanzen aus dem Endprodukt (I) bis unterhalb die jeweils im Produkt aus regulatorischen Gründen zulässige Höchstgrenze entfernt werden, was einen zusätzlichen Aufwand bedeutet.
- 15 Daraus ergibt sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) in technischem Maßstab unter Vermeidung toxischer Lösungsmittel oder Reagenzien insbesondere in den letzten Verfahrensschritten bereitzustellen.



Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich durch Modifikation bestimmter Reaktionsparameter bei der aus WO-A 01/47919 bekannten Synthese die Verbindung der Formel (I) auch in größeren Mengen in guter Ausbeute und Reinheit herstellen lässt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-  
5 ((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarbox-  
amid der Formel (I) durch Umsetzung von 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-  
yl]phenyl}morpholin-3-on (VII) Hydrochlorid mit 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), da-  
durch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe  
10 von Ether, Alkohol, Keton und Wasser oder in einem Gemisch davon unter Verwendung einer  
anorganischen Base durchgeführt wird.

Als geeignete Lösungsmittel seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Ether wie Tetrahydro-  
furan, Dioxan, Diisopropylether oder Methyl-tert.-butylether; Alkohole wie Methanol, Ethanol,  
iso-Propanol, n-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol, sec. Butanol oder tert.-Butanol; Ketone wie  
Methyl-ethylketon, Methyl-isobutylketon oder Aceton oder Wasser oder Gemische aus zwei oder  
15 mehr der aufgeführten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt als Lösungsmittel sind Ketone oder Gemische von Ketonen mit Wasser,  
insbesondere Aceton oder vorzugsweise Gemische von Aceton mit Wasser.

Als geeignete anorganische Basen seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Alkali- (z.B.  
Natrium- und Kalium-) und Erdalkali- (z.B. Calcium- und Magnesium-) hydroxide, Alkali- und Erd-  
20 alkalicarbonat oder Alkali- und Erdalkalihydrogencarbonate.

Besonders bevorzugt als anorganische Base sind Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder  
Natriumhydrogencarbonat, insbesondere Natriumcarbonat.

Die Umsetzung von Aminomethyloxazolidinon (VII) Hydrochlorid mit Chlorthiophencarbon-  
säurechlorid (IV) wird bevorzugt in einem Aceton/Wasser-Gemisch als Lösungsmittel unter Ver-  
25 wendung von Natriumcarbonat als Base durchgeführt.

Hierbei ist das Aceton/Wasser-Verhältnis über einen großen Bereich variierbar, vorzugsweise  
beträgt es 0,5 bis 1,5 (v/v), insbesondere 0,9 bis 1,1 (v/v).

Auf diese Weise kann zum einen das cancerogene Pyridin, das in dem in WO-A 01/47919 be-  
schrieben Verfahren als Lösungsmittel und Base verwendet wird, vermieden werden. Außerdem  
30 kann erfindungsgemäß die technisch aufwendige chromatographische Reinigung des Produktes (I)  
umgangen werden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorzugsweise eine wässrige Natriumcarbonatlösung vorgelegt, in die zunächst Aceton und dann Aminomethyloxazolidinon (VII) Hydrochlorid und anschließend Chlorthiophencarbonsäurechlorid (IV) eingetragen werden. Die Zugabe der Reaktanden erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 0 und 20°C, insbesondere zwischen 10 und 15°C. Nach erfolgter Zugabe wird der Reaktionsansatz dann bei einer Temperatur zwischen 40 und 55°C, vorzugsweise bei ca. 50°C nachgerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur kann das Produkt dann in einfacher Weise durch Filtration isoliert werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das durch die oben beschriebene Filtration erhaltene Rohprodukt der Verbindung der Formel (I) in einem anschließenden Schritt zur weiteren Reinigung aus Essigsäure umkristallisiert.

Die Herstellung von Aminomethyloxazolidinon (VII) erfolgt, wie bereits auch in WO-A 01/47919 offenbart, durch Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) mit Methylamin in Ethanol als Lösungsmittel. Nach erfolgter Umsetzung wird aber noch, anders als in WO-A 01/47919 beschrieben, wässrige Salzsäure bei erhöhter Temperatur zum Reaktionsgemisch bis zu einem pH-Wert zwischen 1 und 4, bevorzugt zwischen 2 und 3 gegeben. Die Zugabe erfolgt bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 50 und 60°C. Auf diese Weise wird Aminomethyloxazolidinon (VII) in einfacher Weise rein in Form seines Hydrochlorides isoliert, das hierbei kristallin und gut filtrierbar anfällt.

Das Verfahren gemäß WO-A 01/47919, bei dem das nach Einengen des Reaktionsgemisches erhaltene Rohprodukt Aminomethyloxazolidinon (VII) direkt in der weiteren Umsetzung mit Chlorthiophencarbonsäurechlorid (IV) eingesetzt wird, hat dagegen den Nachteil, dass die Nebenkomponenten dieser Reaktion, die im Rohprodukt von Aminomethyloxazolidinon (VII) enthalten sind, die anschließende Herstellung des Endproduktes (I) behindern und das Produkt (I) zusätzlich verunreinigen. Im Gegensatz dazu ermöglicht die Verwendung von erfindungsgemäß als Hydrochlorid in reiner Form in Substanz isoliertem Aminomethyloxazolidinon (VII) in der folgenden Umsetzung mit Chlorthiophencarbonsäurechlorid (IV) eine verbesserte Reaktionsführung, wobei unerwünschte Nebenreaktionen vermieden werden und ein reineres Produkt erhalten wird, so dass die aufwendige chromatographische Reinigung vermieden werden kann.

Die Herstellung von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) erfolgt, wie bereits auch in WO-A 01/47919 offenbart, durch Cyclisierung der Hydroxyaminoverbindung (V) mit einem Phosgenäquivalent, beispielhaft und vorzugsweise mit N,N-Carbonyldiimidazol. Im Unterschied zu den in WO-A 01/47919 offenbarten Reaktionsbedingungen wird die Umsetzung aber statt in Gegenwart von Dimethylaminopyridin als Katalysator und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel erfindungsgemäß ohne Katalysator in N-Methylpyrrolidon oder Toluol, vorzugsweise in Toluol als Lösungs-

mittel durchgeführt. Dadurch ist es auch möglich, entstandenes Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) statt durch aufwendige chromatographische Reinigung durch einfache Filtration zu isolieren.

Die Herstellung des Hydroxyamins (V) erfolgt, wie bereits auch in WO-A 01/47919 offenbart, durch Umsetzung von (S)-Epoxyphthalimid (II) mit Anilinomorpholinon (III) in wässrigem Ethanol als Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 60°C. Anders als in WO-A 01/47919 offenbart, beträgt das Ethanol/Wasser Verhältnis (v/v) aber statt 9:1 erfindungsgemäß 1:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:2 (v/v) und es ist nicht mehr erforderlich, das Edukt (II) nachzudosieren. Statt dessen wird der Reaktionsansatz zwischen 24 und 48 Stunden, vorzugsweise ca. 36 Stunden, bei einer Temperatur zwischen 55 und 65°C gerührt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Reaktionsgemisch nach ein bis zwei Stunden Reaktionsdauer mit Impfkristallen des Reaktionsprodukts (V) versetzt, so dass das Reaktionsprodukt auszukristallisieren beginnt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Reaktionsansatz gegen Ende der Reaktionszeit unter Rückfluss erhitzt, wobei die Suspension erhalten bleibt, und anschließend wieder auf die Reaktionstemperatur zwischen 55 und 65°C abkühlt.

Dieses Aufheizen zum Rückfluss wird gegebenenfalls wiederholt, vorzugsweise wird insgesamt zweimal aufgeheizt.

Die Synthese der Ausgangsverbindung (S)-Epoxyphthalimid (II) ist beispielsweise in [A. Gutcait et al. *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641] beschrieben. Außerdem ist die Substanz kommerziell erhältlich, beispielsweise bei der Firma Daiso Ltd., Japan.

Die Synthese der Ausgangsverbindung Anilinomorpholinon (III) ist beispielsweise in WO-A 01/47919, Seite 55 bis 57 oder in DE 10342570.5 ausführlich beschrieben.

Die einzelnen Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Sofern nicht anders angegeben arbeitet man im allgemeinen bei Normaldruck.

Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

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

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

5 1173 g 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (II) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) werden bei 20°C mit 6,7 l Wasser und 14,4 l Ethanol versetzt. Die Suspension wird auf 58 bis 60°C erwärmt und die entstandene Lösung 36 Stunden nachgerührt. Nach 2 Stunden wird der Reaktionsansatz mit 5 g kristallinem 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (V) versetzt, woraufhin die  
10 Kristallisation des Produktes beginnt. Nach Abkühlen auf 26°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1522 g; entspricht 81,4 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 215°C

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

15 2641 g 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (V) werden in 22 l Toluol suspendiert und bei 19°C mit 1300 g N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Der Reaktionsansatz wird anschließend eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und dann bei 60°C mit 4,5 l Ethanol versetzt. Nach Abkühlen auf 25 bis 30°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und dann getrocknet.  
20

Ausbeute: 2756 g; entspricht 97,9 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 220,5°C

**c) 4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-on (VII)**

1360 g 2-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (VI) werden bei 22°C in 10,2 l Ethanol suspendiert und mit 1103 g Methylaminlösung (40%ig in Wasser) versetzt. Der Reaktionsansatz wird anschließend auf 60 bis 63°C erwärmt und die entstandene Lösung 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 55 bis 60°C wird mit insgesamt 2348 g Salzsäurelösung (20 %ig in Wasser) bis zu einem pH-Wert von 2,7 versetzt, woraufhin die Kristallisation des Produktes beginnt. Nach Abkühlen auf  
30 20°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Methanol gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 875 g; entspricht 82,7 % der Theorie.

Schmelzpunkt: Zersetzung oberhalb 280°C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.42 (m, 3H), 4.97 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.44 (s (br.), 3H) ppm.

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

**1. Schritt: 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)**

3,00 kg 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (kommerziell erhältlich) werden in 8,48 kg Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 2,63 kg Thionylchlorid  
10 über einen Zeitraum von 85 Minuten zugetropft, anschließend wird 30 Minuten bei 75 bis 80°C und dann bei Rückflusstemperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch bei vermindertem Druck und sukzessiv zunehmender Innentemperatur (bis maximal 60°C) destillativ von überschüssigem Thionylchlorid und Toluol befreit, bis eine ca. 30 %ige Lösung des Säurechlorides in Toluol entstanden ist.

15 **2. Schritt: 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) - Rohprodukt**

Zu einer Lösung von 464 g Natriumcarbonat in 5,95 l Wasser werden bei 10°C sukzessive 1160 g 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-morpholin-3-on (VII) Hydrochlorid, 350 ml Wasser und 2,7 l Aceton gegeben. Bei 8 bis 12°C werden 2535 g 5-Chlorthiophen-  
20 2-carbonylchlorid (IV) (30 %ige Lösung in Toluol) und weitere 517 ml Toluol zugegeben. Der Reaktionsansatz wird dann auf 50°C erwärmt, mit 2700 ml Aceton versetzt und weitere 30 Minuten bei 50 bis 53°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf 26°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen.

Ausbeute: 1998 g lösungsmittelhaltiges Rohprodukt.

25 Die ermittelte Restfeuchte beträgt 24,3 %, was einen errechneten Trockengewicht von 1505 g oder 98,7 % d. Th. entspricht.

**3. Schritt: 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) – Umkristallisation**

2120 g lösungsmittelhaltiges Rohprodukt (Restfeuchte 9,4 %) wird in 12 kg Essigsäure suspendiert  
30 und auf 110 bis 115°C erhitzt. Die entstandene Lösung wird 10 Minuten bei dieser Temperatur

nachgerührt und dann nach Klärfiltration auf 20°C abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäure und Wasser gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 1818 g; entspricht 94,7 % der Theorie (bezogen auf das Trockengewicht vom Rohprodukt).

5 Schmelzpunkt: 230°C

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I) durch Umsetzung von 4-{4-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-on (VII) Hydrochlorid mit 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe von Ether, Alkohol, Keton und Wasser oder in einem Gemisch davon unter Verwendung einer anorganischen Base durchgeführt wird.  
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Keton oder einem Gemisch von Keton und Wasser als Lösungsmittel durchgeführt wird.  
10
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat als anorganischer Base durchgeführt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Aceton/Wasser-Gemisch als Lösungsmittel unter Verwendung von Natriumcarbonat als Base durchgeführt wird.  
15
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige Natriumcarbonatlösung vorgelegt wird und die Zugabe der Reaktanden bei einer Temperatur zwischen 10 und 15°C erfolgt und der Reaktionsansatz dann bei 50°C nachgerührt wird.  
20
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das so erhaltene Rohprodukt der Verbindung der Formel (I) in einem anschließenden Schritt aus Essigsäure umkristallisiert wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Aminomethyloxazolidinon (VII) Hydrochlorid durch Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) mit Methylamin in Ethanol als Lösungsmittel hergestellt wird, dadurch gekennzeichnet, dass Aminomethyloxazolidinon (VII) als Hydrochlorid in Substanz isoliert wird.  
25
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass nach erfolgter Umsetzung von Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) mit Methylamin wässrige Salzsäure bei einer Tempe-  
30

ratur zwischen 50 und 60°C zum Reaktionsgemisch bis zu einem pH-Wert zwischen 2 und 3 gegeben wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 oder 8, wobei Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) durch Cyclisierung der Hydroxyaminoverbindung (V) mit einem Phosgenäquivalent hergestellt wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt wird.  
5
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Oxazolidinonmethylphthalimid (VI) durch Filtration isoliert wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10, wobei das Hydroxyamin (V) durch Umsetzung von (S)-Epoxyphthalimid (II) mit Anilinomorpholinon (III) in wässrigem Ethanol als Lösungsmittel hergestellt wird, dadurch gekennzeichnet, dass das Ethanol/Wasser Verhältnis 1:2 beträgt.  
10
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgemisch nach ein bis zwei Stunden Reaktionsdauer mit Impfkristallen des Reaktionsprodukts (V) versetzt wird.  
15
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgemisch gegen Ende der Reaktionszeit zweimal unter Rückfluss erhitzt und anschließend jeweils wieder auf die Reaktionstemperatur zwischen 55 und 65°C abgekühlt wird.
14. 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13.  
20
15. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.  
25



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014870

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D409/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application	1-13
X	example 44	14, 15
P, A	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG; THOMAS, CHRISTIAN, R) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application	1-13
P, X	the whole document & DE 103 00 111 A1 (BAYER HEALTHCARE AG) 15 July 2004 (2004-07-15)	14, 15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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	*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	
*E* earlier document but published on or after the international filing date	*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	
*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)	*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.	
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  <p style="text-align: center;">19 April 2005</p>	Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center;">26/04/2005</p>	
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  <p style="text-align: center;">Lauro, P</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2004/014870

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
			AT 289605 T	15-03-2005
			AU 775126 B2	15-07-2004
			AU 2841401 A	09-07-2001
			AU 2004218729 A1	04-11-2004
			BG 106825 A	28-02-2003
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CA 2396561 A1	05-07-2001
			CN 1434822 A	06-08-2003
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			DE 50009607 D1	31-03-2005
			EE 200200341 A	15-10-2003
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			HR 20020617 A2	31-12-2004
			HU 0203902 A2	28-03-2003
			JP 2003519141 T	17-06-2003
			MA 25646 A1	31-12-2002
			MX PA02006241 A	28-01-2003
			NO 20023043 A	14-08-2002
			NZ 519730 A	25-02-2005
			PL 355665 A1	04-05-2004
			SK 9082002 A3	01-04-2003
			TR 200201636 T2	21-10-2002
			TR 200401314 T2	23-08-2004
			US 2003153610 A1	14-08-2003
			ZA 200204188 A	27-05-2003
			<hr/>	
WO 2004060887	A	22-07-2004	DE 10300111 A1	15-07-2004
			AU 2003296728 A1	29-07-2004
			WO 2004060887 A1	22-07-2004
<hr/>				
DE 10300111	A1	15-07-2004	AU 2003296728 A1	29-07-2004
			WO 2004060887 A1	22-07-2004
<hr/>				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/014870

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D409/14

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 C07D

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 <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt	1-13
X	Beispiel 44	14, 15
P,A	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG; THOMAS, CHRISTIAN, R) 22. Juli 2004 (2004-07-22) in der Anmeldung erwähnt	1-13
P,X	das ganze Dokument & DE 103 00 111 A1 (BAYER HEALTHCARE AG) 15. Juli 2004 (2004-07-15)	14, 15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> 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

19. April 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/2005

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

Lauro, P

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014870

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			
			AT	289605 T	15-03-2005			
			AU	775126 B2	15-07-2004			
			AU	2841401 A	09-07-2001			
			AU	2004218729 A1	04-11-2004			
			BG	106825 A	28-02-2003			
			BR	0017050 A	05-11-2002			
			CA	2396561 A1	05-07-2001			
			CN	1434822 A	06-08-2003			
			CZ	20022202 A3	13-11-2002			
			DE	50009607 D1	31-03-2005			
			EE	200200341 A	15-10-2003			
			WO	0147919 A1	05-07-2001			
			EP	1261606 A1	04-12-2002			
			HR	20020617 A2	31-12-2004			
			HU	0203902 A2	28-03-2003			
			JP	2003519141 T	17-06-2003			
			MA	25646 A1	31-12-2002			
			MX	PA02006241 A	28-01-2003			
			NO	20023043 A	14-08-2002			
			NZ	519730 A	25-02-2005			
			PL	355665 A1	04-05-2004			
			SK	9082002 A3	01-04-2003			
			TR	200201636 T2	21-10-2002			
			TR	200401314 T2	23-08-2004			
			US	2003153610 A1	14-08-2003			
			ZA	200204188 A	27-05-2003			
			<hr/>					
			WO 2004060887	A	22-07-2004	DE	10300111 A1	15-07-2004
						AU	2003296728 A1	29-07-2004
WO	2004060887 A1	22-07-2004						
<hr/>								
DE 10300111	A1	15-07-2004	AU	2003296728 A1	29-07-2004			
			WO	2004060887 A1	22-07-2004			
<hr/>								

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
3 August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/079474 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/000431

(22) International Filing Date: 19 January 2006 (19.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05001893.6 31 January 2005 (31.01.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MISSELWITZ, Frank [DE/DE]; Wielandtstr. 15, 69120 Heidelberg (DE). KUBITZA, Dagmar [DE/DE]; Hegelstr. 40, 40882 Ratingen (DE). PARK, Son-Mi [DE/DE]; Givonstr. 21, 42287 Wuppertal (DE). WEHLING, Klaus [DE/DE]; Am Rohm 121, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Common Representative: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to a method of treating a thromboembolic disorder by administering once daily a direct factor Xa inhibitor in oral dosage form to a patient in need thereof, wherein the factor Xa inhibitor has a plasma concentration half life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less.



WO 2006/079474 A1

**Prevention and treatment of thromboembolic disorders**

The present invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to a method of treating a thromboembolic disorder by administering a direct factor Xa inhibitor once daily in oral dosage form to a patient in need thereof, wherein the factor Xa inhibitor has a plasma concentration half life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less.

Blood coagulation is a protective mechanism of the organism which helps to “seal” defects in the wall of the blood vessels quickly and reliably. Thus, loss of blood can be avoided or kept to a minimum. Haemostasis after injury of the blood vessels is effected mainly by the coagulation system in which an enzymatic cascade of complex reactions of plasma proteins is triggered.

Numerous blood coagulation factors are involved in this process, each of which factors converts, on activation, the respectively next inactive precursor into its active form. At the end of the cascade comes the conversion of soluble fibrinogen into insoluble fibrin, resulting in the formation of a blood clot. In blood coagulation, traditionally the intrinsic and the extrinsic pathways, which end in a joint reaction path, are distinguished. Here factor Xa, which is formed from the proenzyme factor X, plays a key role, since it connects the two coagulation paths. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to thrombin. The resulting thrombin, in turn, cleaves fibrinogen to fibrin, a fibrous/gelatinous coagulant. In addition, thrombin is a potent effector of platelet aggregation which likewise contributes significantly to haemostasis.

Maintenance of normal haemostasis - the balance between bleeding and thrombosis - is subject to a complex regulatory mechanism. Uncontrolled activation of the coagulant system or defective inhibition of the activation processes may cause formation of local thrombi or embolisms in vessels (arteries, veins) or in heart cavities. This may lead to serious disorders, such as myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses; herein below, these disorders are collectively also referred to as thromboembolic disorders. In addition, in the case of consumption coagulopathy, hypercoagulability may – systemically - result in disseminated intravascular coagulation.

These thromboembolic disorders are the most frequent cause of morbidity and mortality in most industrialised countries. Estimates place the annual incidence of VTE in excess of 1 case per 1,000 persons [White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107 (Suppl.1),14-18 (2003)]. About 1.3 - 4.1 persons in 1,000 experience a first stroke [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. *Lancet Neurol.* 2, 43-53 (2003)], and about 5 in 1,000

persons a myocardial infarction annually [Fang, J, Alderman, M.H. *Am. J. Med* 113, 208-214 (2002)].

The anticoagulants, i.e. substances for inhibiting or preventing blood coagulation, which are known from the prior art have various, often severe disadvantages. Accordingly, in practice, an efficient treatment method or prophylaxis of thromboembolic disorders is very difficult and unsatisfactory.

In the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders, use is firstly made of heparin, which is administered parenterally (intravenously or subcutaneously). Owing to more favourable pharmacokinetic properties, preference is nowadays more and more given to low-molecular-weight heparin. Since heparin inhibits a plurality of factors of the blood coagulation cascade at the same time, the action is non-selective. Moreover, there is a high risk of bleeding.

A second class of anticoagulants are the vitamin K antagonists. These include, for example, 1,3-indanediones, and especially compounds such as warfarin, phenprocoumon, dicumarol and other coumarin derivatives which inhibit the synthesis of various products of certain vitamin K-dependent coagulation factors in the liver in a non-selective manner. Owing to the mechanism of action, however, the onset of the action is very slow (latency to the onset of action 36 to 48 hours). It is possible to administer the compounds orally; however, owing to the high risk of bleeding and the narrow therapeutic index, a time-consuming individual adjustment and monitoring of the patient are required.

Recently, a novel therapeutic approach for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disorders has been described. This novel therapeutic approach aims to inhibit factor Xa [cf. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, „Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, „New anticoagulant therapy“ *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77]. It has been shown that, in animal models, various both peptidic and nonpeptidic compounds are effective as factor Xa inhibitors.

In general, oral application is the preferable route of administration of a drug, and a less frequent dose regimen is desirable. In particular, once daily oral application is preferred due to favourable convenience for the patient and for compliance reasons. However, this goal is sometimes difficult to achieve depending on the specific behaviour and properties of the drug substance, especially its

plasma concentration half life. "Half life" is the time it takes for the plasma concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50 % (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 27).

5 When the drug substance is applied in no more than a therapeutically effective amount, which is usually preferred in order to minimize the exposure of the patient with that drug substance in order to avoid potential side effects, the drug must be given approximately every half live (see for example: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, in "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1995, pp 83).

10 In the case of multiple dose application the target plasma concentration (approximate steady state) can be reached after 3 to 5 half lives (Donald J. Birkett, in "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p 20). At steady state the concentrations of drugs which rise and fall during each interdose interval are repeated identically in each interdose interval (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 28).

15 Surprisingly, it has now been found in patients at frequent medication that once daily oral administration of a direct factor Xa inhibitor with a plasma concentration half life time of 10 hours or less demonstrated efficacy when compared to standard therapy and at the same time was as effective as after twice daily (bid) administration.

20 Therefore, the present invention relates to a method of treating a thromboembolic disorder comprising administering a direct factor Xa inhibitor no more than once daily for at least five consecutive days in an oral dosage form to a patient in need thereof, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.

25 The present invention further relates to the use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.

30 In a preferred embodiment, the present invention relates to 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I), a low molecular weight, orally administrable direct inhibitor of blood clotting factor Xa (see WO-A 01/47919, whose disclosure is hereby included by way of reference) as the active ingredient.

Compound (I) is an active site directed, competitive, direct factor Xa inhibitor [E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K.-H. Schlemmer, A. Straub; *J Thromb*



*Haemost* 2005; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x]. (I) acts directly on factor Xa, that means independently from a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The antithrombotic effect is attributed to the inhibition of factor Xa.

Furthermore, (I) binds to the active site of factor Xa in the S1- and S4 pockets [S. Roehrig et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-156].

For (I) a plasma concentration half life of 4-6 hours has been demonstrated at steady state in humans in a multiple dose escalation study (D. Kubitzka et al, Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. *Blood* 2003, 102: Abstract 3004)

10 In a clinical study in patients undergoing total hip replacement (THR), the efficacy of (I) is measured by the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) after THR surgery. According to the Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (*Chest* 2001; 119: 132S-175S) the DVT rate (prevalence) after THR surgery is as follows:

	Prevalence (%)	(95 % Confidence interval)
Placebo	54.2	(50-58)
Low dose heparin	30.1	(27- 33)
LMWH *	16.1	(15-17)

15 \* LMWH = Low Molecular Weight Heparin

After 7 to 9 days of once daily administration of 30 mg (I) to 73 patients undergoing THR surgery, a DVT rate of 12.3 % has been observed (LMWH comparator was 16.8 %). Administration of (I) was also safe and well tolerated.

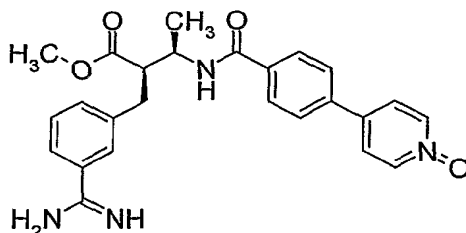
20 The once daily dose of (I) was also compared to different doses of (I) which have been administered twice daily (bid). By comparing the total daily doses administered it could also be demonstrated that after once daily administration efficacy on one hand and major bleeding, an expected side effect on the other hand, match well the expected effects after twice daily administration (for a discussion of further details see the experimental part).

25 The present invention further relates to a packaged pharmaceutical composition comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for using said rapid-release tablet to treat a thromboembolic disorder.

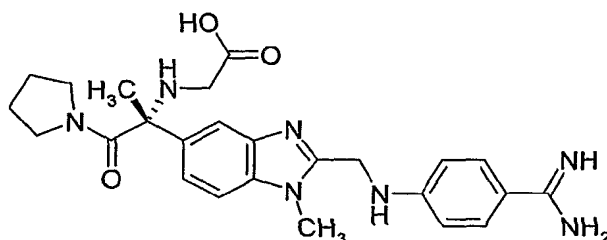
In a preferred embodiment, said packaged pharmaceutical composition, comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container further containing instructions for administering said rapid-release tablet at a frequency of once daily.

In another preferred embodiment, the present invention relates to one of the following compounds:

- **AX-1826** [S. Takehana *et al. Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, *82* (Suppl. 1), 213P; T. Kayahara *et al. Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, *82* (Suppl. 1), 213P]
- **HMR-2906** [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D.C., USA, 14-21 Aug **1999**; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 Feb **2004**]
- **Otamixaban (FXV-673, RPR-130673)** [V. Chu *et al. Thrombosis Research* **2001**, *103*, 309-324; K.R. Guertin *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1671-1674]

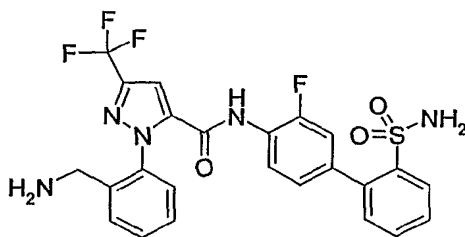


- **BIBT-986 (prodrug: BIBT-1011)** [American Chemical Society - 226th National Meeting, New York City, NY, USA, **2003**]

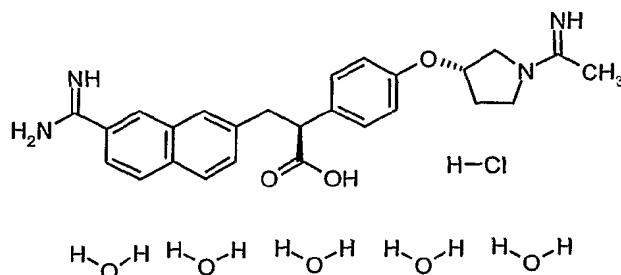


- **DPC-602** [J.R. Pruitt *et al. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298-5313]

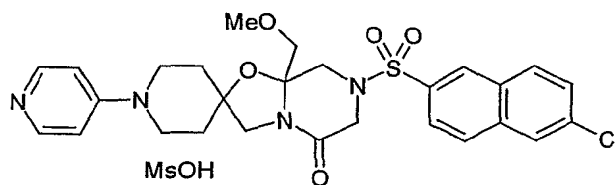
- 6 -



- **DX-9065a** [T. Nagahara *et al. J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1200-1207]

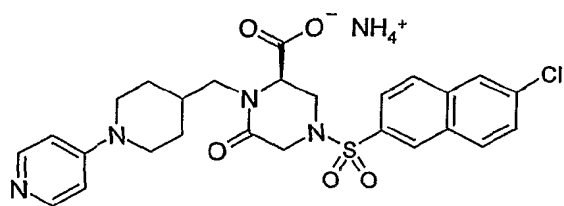


- **DU-176b** [Y. Morishima *et al. Blood* **2004**, *104*, 11, ASH 2004 (Abst 1862); T. Fukuda *et al. Blood* **2004**, *104*, 11, ASH 2004 (Abst 1852); T. Furugohri *et al. Blood* **2004**, *104*, 11, ASH 2004 (Abst 1851)]
- **813893** [Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase **2004**: Strategies for New Medicines (Part I), London]
- **KFA-1982 (prodrug of KFA-1829)** [T. Koizumi *et al. Journal of Thrombosis and Hemostasis* **2003**, *1* Suppl 1, P2022]
- **M-55532** [H. Nishida *et al.* 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, **2004**, MEDI-251; H. Nishida *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 406-412, *ditto* 459-462]

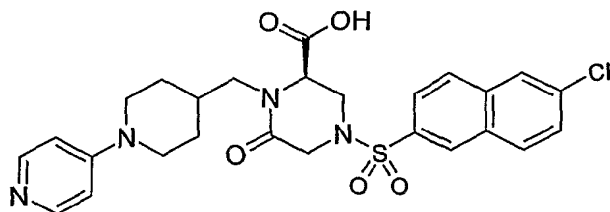


- **M-55555** [H. Nishida *et al.* 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept **2000**, Abst PA-125]

- 7 -

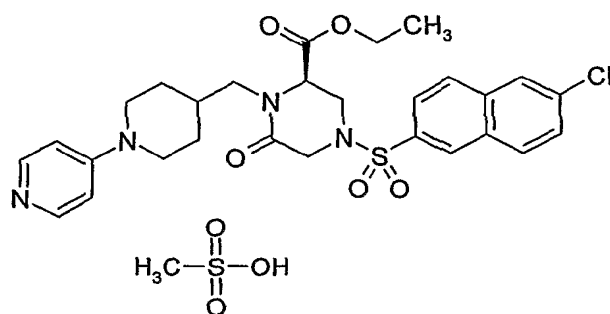


- **M-55551** [H. Nishida *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1187-1194]

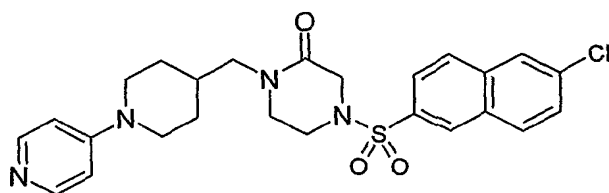


- **M-55190** [H. Nishida *et al. 16th Int Symp Med Chem, Bologna*, 18-22 Sept **2000**, Abst PA-125]

5

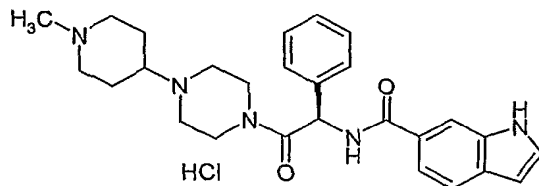


- **M-55113** [H. Nishida *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1237-1244]



- **LY517717** [S. Young, *Medicinal Chemistry-12th RSC-SCI Symposium*, 7-10 September **2003**, Cambridge, UK; M. Wiley *et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia*, August 22-26, **2004**, MEDI-252 & 254]

10



- **YM-150** [Research and development pipeline. Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, Company World Wide Web site, 11 Feb 2004]

In another preferred embodiment, the present invention relates to direct active site directed factor Xa-inhibitors which bind to the active site of factor Xa in the S1- and S4 pockets as does (I). Such a binding mode is also reported for compounds cited in the following references whose disclosure, preferentially the compounds disclosed therein, is hereby included by way of reference:

- M. Nazare et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4191-4201; dito 2801-2805; Y.-M. Choi-Sledeski et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 681-690;
- 10 • M. Adler et al. *Biochemistry* 2002, 41, 15514-15523; Y.L. Chou et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 507-511;
- M.L. Quan et al. *J. Med. Chem.* 2004, online ASAP jm0497949; DPC602; J.R. Pruitt et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5298-5313; DPC 423; D.J.P. Pinto et al. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 566-578;
- 15 • N. Haginoya, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5167-5182;
- S. Young, Medicinal Chemistry - 12th RSC-SCI Symposium, 7-10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-252 & 254;
- W.W.K.R. Mederski et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3763-3769;
- 20 • P. Zhang et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 983-987, dito 989-993;
- H. Nishida et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 406-412, dito 459-462;
- J.A. Willardsen et al. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4089-4099.

For the purpose of the present invention as disclosed and described herein, the following terms and abbreviations are defined as follows.

The term "treatment" includes the therapeutic and/or prophylactic treatment of thromboembolic disorders.

The term "direct factor Xa inhibitor" means an inhibitor that acts directly on factor Xa, independently of a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The anti-thrombotic effect is hereby attributed to the inhibition of factor Xa.

The term "thromboembolic disorders" includes in particular disorders as the acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) (also known as Q-wave MI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) (also known as Non Q-wave MI) and unstable angina (UA), as well as stable angina pectoris, vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aorto-coronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms, or deep vein thromboses, renal thrombosis, transitory ischaemic attacks and stroke, inhibition of tumor growth and development of metastasis, treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) and the so-called "economy class syndrome", especially in patients with risk of venous thrombosis, atherosclerotic diseases, inflammatory diseases, as rheumatic diseases of the musculoskeletal system, Alzheimer's disease, inhibition of old-age macula-degeneration, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy and other microvascular diseases.

Included are also disorders derived from cardiogenic thromboembolism, for instance cerebral ischemic diseases, stroke, systemic embolism and ischemic attacks, especially in patients with acute, intermittent or persistent arrhythmia of the heart such as atrial fibrillation or alongside cardioversion, or in patients with valvular heart disease or artificial heart valves.

Moreover, included are also disorders derived from thromboembolic complications which can arise within patients with microangiopathic hemolytic anaemia, extracorporeal circulation such as hemodialysis, or prosthetic heart valves as well as from thromboembolic complication, e.g. venous thromboembolism in tumor patients, in particular in patients undergoing surgical interventions, chemotherapy or radiotherapy.

Preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses, transitory ischaemic attacks and stroke.

Particularly preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction

(NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms or deep vein thromboses and stroke.

The term "oral dosage forms" is used in a general sense to reference pharmaceutical products administered orally. Oral dosage forms are recognized by those skilled in the art to include such forms as liquid formulations, granules, gencaps, hard gelatine capsules or sachets filled with granules, and tablets releasing the active compound rapidly or in a modified manner.

Tablets are preferred, in particular tablets rapidly releasing the active compound. In the context of the present invention, rapid-release tablets are in particular those which, according to the USP release method using apparatus 2 (paddle), have a Q value (30 minutes) of 75 %.

Very particularly preferred are rapid-release tablets containing 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide as active ingredient. Preparation of such tablets is for example described in PCT/04/01289, whose disclosure is hereby included by way of reference.

The amount of active ingredient in the formulation will depend on the severity of the condition, and on the patient to be treated, as well as the compound employed. In the case of (I) as active ingredient, a dose of 1 to 100 mg, preferentially 2 to 50 mg, particularly preferred 5 to 30 mg can be applied.

The term "once daily" is well known by those skilled in the art and means administration of the drug once a day and includes the administration of one dosage form as well as administration of two or more dosage forms simultaneously or consecutively within a short time period.

In a preferred embodiment, one oral dosage form is administered once daily.

The invention is illustrated, but in no way limited, by the following example:

**Experimental part (clinical trial)****Example 1**

This was a dose guiding study for the direct factor Xa inhibitor (I). Objective of the study was the assessment of safety, tolerability, and efficacy of (I) at different oral doses (bid and od) compared  
5 with subcutaneously administered enoxaparin 40 mg in the prevention of venous thrombo-  
embolism.

642 patients were enrolled in this study and the treatment duration was 7 to 9 days.

The main inclusion criteria for the study were: men  $\geq 18$  years of age and postmenopausal women undergoing elective primary total hip replacement.

10 This was a prospective, randomized, open-label, active comparator controlled, multi-center and multi-national trial designed as a proof-of-principle dose-escalating study in patients undergoing elective primary total hip replacement.

Patients were consecutively to receive within each dose step either (I) or the active comparator drug, enoxaparin:

- 15
- one group receiving 2.5 mg (I) bid,
  - one receiving 5 mg (I) bid,
  - one receiving 10 mg (I) bid,
  - one receiving 20 mg (I) bid,
  - one receiving 30 mg (I) bid,

20

  - and one receiving 30 mg (I) od.

(I) was administered orally as rapid release tablets.

**The criteria for evaluation were:**

- a) The primary efficacy endpoint was a composite endpoint of
- Any deep vein thrombosis (DVT) (proximal and/or distal).

25

  - Non-fatal pulmonary embolism (PE).
  - Death from all causes.



The primary endpoint was evaluated 5 - 9 days after surgery. The analysis of the primary efficacy endpoint was solely based on the assessments made by the central adjudication committee which was blinded to the treatment allocation.

- 5 b) The main safety endpoint was the incidence of major bleeding events observed after the first intake of study drug and not later than 2 days after last intake of study drug. Major bleeding observed after this period was assessed separately.

The analysis of the primary safety endpoint was solely based on the classification made by the Safety Committee and Bleeding Committee which were both blinded to the treatment allocation.

10 **Results:**

The analysis of demographic data can be summarized as follows:

For subjects in the “valid for safety analysis” age ranged from 30 – 92 years, weight from 45 -150 kg, height from 145 – 195 cm, and BMI from 17.3 – 52.7 kg/m<sup>2</sup>.

- 15 For subjects in the “valid for PP (per protocol) analysis” age ranged from 30 – 92 years, weight from 45 – 150 kg, height from 146 – 195 cm, and BMI from 17.3 – 37.7 kg/m<sup>2</sup>.

**a) Efficacy results:**

- 20 An 7 – 9 -day treatment with (I) using a wide, 12-fold dose range [2.5 to 30 mg bid corresponding to total daily doses of 5 to 60 mg (I)] prevented venous thromboembolism (VTE) in adult subjects undergoing elective hip replacement compared with enoxaparin, thus confirming the proof-of-principle of (I) in this indication.

The reduction of the VTE incidence rates (primary composite endpoint comprising DVT, PE and death) by (I) was dose-dependent in the range from 2.5 to 20 mg bid with incidence rates declining from 22.2 % to 10.2 % compared with 16.8 % in the enoxaparin group. The incidence rate in the 30 mg od dose group was 15.1 % (Table 1-1).

- 25 On the basis of total daily doses the 30 mg once daily dose fits well into the dose dependance observed in the range of 2.5 to 20 mg bid, which corresponds to total daily doses of 5 to 40 mg.

<b>Table 1-1: Incidence rate of primary efficacy endpoint and its individual components (PP population)</b>				
	Dose (I) 2.5 mg bid (N = 63)	Dose (I) 5 mg bid (N = 63)	Dose (I) 10 mg bid (N = 55)	Dose (I) 30 mg od (N = 73)
Primary efficacy, composite endpoint [ n (%) ]	14 (22.2 %)	15 (23.8 %)	11 (20.0 %)	11 (15.1 %)
	Dose (I) 20 mg bid (N = 59)	Dose (I) 30 mg bid (N = 46)	Enoxaparin 40 mg od (N = 107)	
Primary efficacy, composite endpoint [ n (%) ]	6 (10.2 %)	8 (17.4 %)	18 (16.8 %)	

**Summary:** The above data clearly demonstrate the efficacy of od administration of (I), namely fewer occurrence of composite endpoint events, i.e. fewer cases of DVT, PE or death compared to untreated conditions, and in the range of standard therapy. Furthermore, the od administration is surprisingly perfect in line with bid administration.

**b) Safety results:**

The number of post-operative major bleeding events increased with increasing (I) doses indicating a monotonous dose-response (table 1-2). However, it is important to note that there were neither fatal bleeds or bleeds in critical organs, nor clinically significant bleeds that could not be treated. Most bleeds adjudicated as major were related to the surgical site and no wound healing complications were reported in these subjects.

On the basis of total daily doses the 30 mg once daily dose fits very well into the dose dependence observed in the range of 2.5 to 30 mg bid which corresponds to total daily doses of 5 to 60 mg.

<b>Table 1- 2: Incidence rates of post-operative bleeding events (safety population)</b>				
	Dose (I) 2.5 mg bid (N = 76)	Dose (I) 5 mg bid (N = 80)	Dose (I) 10 mg bid (N = 68)	Dose (I) 30 mg od (N = 88)
Any major bleeding event [ n (%) ]	0 (0.0 %)	2 (2.5 %)	2 (2.9 %)	4 (4.5 %)
	Dose (I) 20 mg bid (N = 77)	Dose (I) 30 mg bid (N = 74)	Enoxaparin 40 mg od (N = 162)	
Any major bleeding event [ n (%) ]	5 (6.5 %)	8 (10.8 %)	0 (0.0 %) *	

\* For LMWH in similar studies major bleeding rates of 1.5 – 5.3 % have been observed (Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, Chest 2001; 119: 132S-175S).

**Summary:** The above data clearly demonstrate the safety of od administration of (I). The occurrence of any major bleeding events is low, approximately in the range of standard therapy and again perfectly in line with results from bid administration.

5

**We claim**

1. A method of treating a thromboembolic disorder comprising administering a direct factor Xa inhibitor no more than once daily for at least five consecutive days in an oral dosage form to a patient in need thereof, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.  
5
2. The method of claim 1, wherein one dosage form is administered.
3. The use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of  
10 10 hours or less when orally administered to a human patient.
4. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 3, wherein the thromboembolic disorder is ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), unstable angina, reocclusion after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms, deep vein thromboses or stroke.
- 15 5. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 4, wherein the oral dosage form is a rapid-release tablet.
6. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 5, wherein the direct factor Xa inhibitor is 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.
- 20 7. A packaged pharmaceutical composition comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for using said rapid-release tablet to treat a thromboembolic disorder.
8. The packaged pharmaceutical composition of claim 7, comprising a container containing a  
25 rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for administering said rapid-release tablet at a frequency of once daily.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/000431

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. A61K31/00 A61K31/5377 A61P7/02 A61P9/10

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)  
 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)  
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application paragraphs [0003], [0008] - [0011], [0356], [0366], [0367], [0373]; claims 10-15; example 44 <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">----- -/--</div>	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">21 April 2006</p>	Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">04/05/2006</p>
---	---

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  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Paul Soto, R</p>
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/000431

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KUBITZA DAGMAR ET AL: "Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 811a, XP009050847 &amp; 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 cited in the application abstract</p>	1-8
X	<p>----- KUBITZA DAGMAR ET AL: "Single dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 813a, XP009050848 &amp; 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 abstract</p> <p>-----</p>	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2006/000431

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 1, 2, 4-6 (industrial applicability)  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1, 2, 4-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003153610	A1	14-08-2003	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			WO 0147919 A1 05-07-2001
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			ZA 200204188 A 27-05-2003



(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  
13. Juli 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2006/072367 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013337

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Dezember 2005 (13.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 062 475.5  
24. Dezember 2004 (24.12.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENKE, Klaus  
[DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach  
(DE). HENCK, Jan-Olav [DE/DE]; Am Krickerhof 8,  
47877 Willich (DE).

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

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

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: SOLID, ORALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL ADMINISTRATION FORMS CONTAINING RIVAROXABA-  
BAN HAVING MODIFIED RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN ENTHALTEND RI-  
VAROXABAN MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to solid, orally applicable pharmaceutical administration forms containing  
5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, having  
modified release, and to methods for the production thereof, to the use thereof as medicaments, to the use thereof for the  
prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases, and to the use thereof for producing a medicament for the  
prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-mor-  
pholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit mo-  
difizierter Freisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe,  
Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Pro-  
phylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

WO 2006/072367 A1

**FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN  
ENTHALTEND RIVAROXABAN MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG**

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid enthaltende pharmazeu-  
5 tische Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

Unter modifiziert freisetzenden Darreichungsformen werden erfindungsgemäß solche Zubereitungen verstanden, deren Wirkstofffreisetzungsscharakteristik nach der Einnahme bezüglich Zeit, Verlauf und/oder Ort im Magen-Darm-Trakt so eingestellt ist, wie sie nach Applikation konventioneller Formulierungen (z.B. orale Lösungen oder den Wirkstoff schnell freisetzende feste Darreichungsformen) nicht erreicht werden kann. Neben dem Begriff „modifizierte Freisetzung“ werden häufig auch alternative Begriffe wie „retardierte“, „verzögerte“ oder „kontrollierte Frei-  
15 setzung“ verwendet. Diese sind vom Umfang der vorliegenden Erfindung ebenfalls mit umfasst.

Für die Herstellung modifiziert freisetzender pharmazeutischer Darreichungsformen sind verschiedene Methoden bekannt, siehe beispielsweise B. Lippold in „Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment“ Hrsg. U. Gundert-Remy und H. Möller, Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., 1989, 39-57.

20 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im Folgenden vom Wirkstoff (I) die  
25 Rede ist, so sind dabei alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate mit umfasst.

Bei Krankheiten, die über einen längeren Zeitraum behandelt werden müssen, oder zur längerfristigen Prophylaxe von Krankheiten ist es wünschenswert, die Häufigkeit der Einnahme von  
30 Medikamenten so gering wie möglich zu halten. Dies ist nicht nur bequemer für den Patienten, sondern es erhöht auch die Behandlungssicherheit (compliance), indem es die Nachteile unregelmäßiger Einnahmen vermindert. Die gewünschte Reduktion der Einnahmefrequenz, beispielsweise von zweimal täglicher auf einmal tägliche Applikation, kann über eine Verlängerung der thera-

peutisch effektiven Plasmaspiegel durch modifizierte Wirkstofffreigabe aus den Darreichungsformen erreicht werden.

Nach Einnahme von Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung kann außerdem durch Glättung des Plasmaspiegelverlaufes (Minimierung des sogenannten peak-trough-Verhältnisses), also durch Vermeidung von hohen Plasmawirkstoffkonzentrationen, die häufig nach Gabe schnellfreisetzender Arzneiformen zu beobachten sind, das Auftreten unerwünschter, mit den Konzentrationsspitzen korrelierten Nebenwirkungen vermindert werden.

Insbesondere für die Dauertherapie oder -prophylaxe und Sekundärprophylaxe arterieller und/oder venöser thromboembolischer Erkrankungen (beispielsweise tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Lungenembolie) ist es von Vorteil, den Wirkstoff (I) in einer Form zur Verfügung zu haben, die über eine modifizierte Wirkstofffreigabe zu einer Verringerung des peak-trough-Verhältnisses führt und eine einmal tägliche Applikation ermöglicht.

Bei der Formulierungsentwicklung sind weiterhin die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C), der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation, in der der Wirkstoff (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird, und die Plasmahalbwertszeit von ca. 7 Stunden. Für die gewünschte einmal tägliche Applikation sind demnach spezielle galenische Formulierungen notwendig, die den Wirkstoff (I) unter Berücksichtigung seiner physikochemischen und biologischen Eigenschaften modifiziert freisetzen.

In DE 10355461 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP-Freisetzungsverfahren mit Apparatur 2 (Paddle) einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die den Wirkstoff (I) mit bestimmter, definierter modifizierter Rate freisetzen, eine einmal tägliche Applikation bei vergleichsweise konstanten Plasmakonzentrationen ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) (bezogen auf die deklarierte Gesamtmenge des Wirk-

stoffes) über einem Zeitraum von mindestens 2 und höchstens 24 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von 4 bis 20 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2  
5 (Paddle) freigesetzt.

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen in kristalliner Form oder in nicht-kristalliner amorpher Form vorliegen oder in Mischungen von kristallinen und amorphen Wirkstoffanteilen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen den Wirkstoff (I) in kristalliner Form, wird  
10 in einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form der Kristallmodifikation I eingesetzt. Hierbei besitzt der Wirkstoff (I) vorzugsweise eine mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 8  $\mu\text{m}$ ; sowie einen  $X_{90}$ -Wert (90 %-Anteil) kleiner 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 15  $\mu\text{m}$ .

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt im Fall der  
15 Verwendung von kristallinem Wirkstoff (I) der mikronisierte Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form vor, wodurch seine Lösegeschwindigkeit erhöht ist. Die Herstellung von hydrophylisiertem Wirkstoff (I) ist in DE 10355461, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, ausführlich dargestellt.

Vorzugsweise liegt der Wirkstoff (I) in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungs-  
20 formen aber nicht in kristalliner Form sondern vollständig oder mit überwiegendem Anteil in amorpher Form vor. Ein großer Vorteil der Amorphisierung des Wirkstoffes (I) ist die Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit und damit die Möglichkeit, die Absorptionsquote des Wirkstoffes (I), insbesondere aus tieferen Darmabschnitten zu erhöhen.

Zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstell-  
25 methoden denkbar.

Hierbei ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da der kristalline Wirkstoff (I) nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen  
30 verwendet werden müssen.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

5 Besonders bevorzugt ist dabei das Schmelzextrusionsverfahren [ Breitenbach, J., „Melt extrusion: from process to drug delivery technology“, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002), 107-117; Breitenbach, J., „Feste Lösungen durch Schmelzextrusion – ein integriertes Herstellkonzept“, Pharmazie in unserer Zeit 29 (2000), 46-49 ].

Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Verfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.  
10 Dies ist bei einem Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I eine schwierige Aufgabe, da in diesem hohen Temperaturbereich in der Regel signifikante Zersetzungsraten des Wirkstoffes und/oder der Hilfsstoffe zu erwarten sind.

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form wird erfindungsgemäß in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidone, Poly-  
15 ethylenglycole (PEG), Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxide (insbesondere wasserlösliche Polyethylenoxid-Harze wie z. B. POLYOX™ Water Soluble Resins, Dow), Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder eines Gemisches  
20 verschiedener Polymere wie beispielsweise Gemische von zwei oder mehr der genannten Polymere durchgeführt. Bevorzugtes Polymer ist dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist das Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 50 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

25 Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 1 und 20 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

Beim Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form hat es sich als vorteilhaft erwiesen, einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Stoffe zur  
30 Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) bzw. als Weichmacher zuzusetzen, um den während des Extrusionsprozesses erfolgenden Wirkstoffabbau zu verringern und die Verarbeitung zu erleichtern.

Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenglycole, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder Zuckeralkohole wie beispielsweise Erythritol, Maltitol, Mannitol, Sorbitol und Xylitol. Bevorzugt werden Zuckeralkohole eingesetzt. Durch Wahl geeigneter Herstellparameter ist dabei sicherzustellen, dass der Wirkstoff (I) möglichst vollständig in den amorphen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.

Das durch Schmelzextrusionsverfahren gewonnene, den Wirkstoff (I) enthaltende Extrudat wird geschnitten, gegebenenfalls ausgerundet und/oder lackiert und kann beispielsweise zu einer Sachtformulierung weiterverarbeitet oder in Kapseln abgefüllt werden (multiple-unit Formulierungen). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das nach Schmelzextrusion erhaltene Extrudat nach dem Schneiden und Mahlen mit üblichen Tablettierhilfsstoffen zu mischen, zu Tabletten zu verpressen und diese gegebenenfalls anschließend noch zu lackieren (single-unit Formulierungen).

Verschiedene den Wirkstoff (I) modifiziert freisetzende, pharmazeutische orale Darreichungsformen können erfindungsgemäß eingesetzt werden. Ohne den Umfang der vorliegenden Erfindung zu beschränken, seien dafür beispielhaft und vorzugsweise genannt:

1. Tablettenformulierungen („single-units“) basierend auf Erosionsmatrix-Systemen
2. Multipartikuläre Darreichungsformen mit Erosions- und/oder diffusionskontrollierter Freisetzungskinetik wie Granulate, Pellets, Mini-Tabletten und daraus hergestellte Arzneiformen wie beispielsweise Sachets, Kapseln oder Tabletten
3. Darreichungsformen basierend auf osmotischen Freisetzungssystemen

#### **1. Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen**

Die modifizierte Wirkstofffreisetzung erfolgt hierbei durch Formulierung des Wirkstoffes in einer erodierbaren Matrix aus einem oder mehreren löslichen Polymeren, wobei die Wirkstofffreisetzung abhängig ist von der Quell- und Auflöse- bzw. Erosionsrate der Matrix sowie der Lösungsgeschwindigkeit, Löslichkeit und Diffusionsrate des Wirkstoffes. Dieses Prinzip zur modifizierten Wirkstofffreigabe ist auch unter den Begriffen Erosionsmatrix- oder Hydrokolloidmatrix-System bekannt. Das Erosions-/Hydrokolloid-Matrix-Prinzip zur Modifizierung der Wirkstofffreisetzung pharmazeutischer Darreichungsformen ist beispielsweise beschrieben in:

- Alderman, D.A., „A review of cellulose ethers in hydrophilic matrixes for oral controlled-release dosage forms“, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr. 5 (1984), 1-9.
- Melia, C.D., „Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers“, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 8 (1991), 395-421.
- 5 • Vazques, M.J. et al, „Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices“, Drug Dev. Ind. Pharm. 18 (1992), 1355-1375

Die gewünschte Freisetzungskinetik kann beispielsweise über den Polymertyp, die Polymerviskosität, die Polymer- und/oder Wirkstoffpartikelgröße, das Wirkstoff-Polymer-Verhältnis sowie Zusätze weiterer pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe wie beispielsweise lösliche oder/und  
10 unlösliche Füllstoffe gesteuert werden.

Als Matrixbildner eignen sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung zahlreiche Polymere, beispielsweise Polysaccharide und Celluloseether wie Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, wobei bevorzugt Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Gemische  
15 von Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose eingesetzt werden.

Der Matrixbildner ist in den erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 und 95 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette enthalten.

Der Wirkstoff (I) ist in den erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 1 und 50 %, bezogen auf die  
20 Gesamtmasse der Tablette enthalten.

Neben dem/den Polymer(en) zur Bildung der Erosions-(Hydrokolloid)matrix und dem Wirkstoff können den Tablettenformulierungen weitere dem Fachmann geläufige Tablettier-Hilfsstoffe zugesetzt werden (z.B. Bindemittel, Füllstoffe, Schmier-/Gleit-/Fließmittel). Die Tabletten können  
25 zudem mit einem Lack überzogen werden.

Geeignete Materialien für einen Lichtschutz- und/oder Farblack sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglycol oder Polypropylenglycol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxide.

Weiterhin als Materialien für die Herstellung eines Lackes geeignet sind beispielsweise wässrige Dispersionen, wie z. B. Ethylcellulose-Dispersion (z.B. Aquacoat, FMC) oder eine Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). Außerdem können dem Lack Weichmacher und Netzmittel zugesetzt werden (z.B. Triethylcitrat oder Polysorbate),  
5 Anti-Klebstoffe wie beispielsweise Talkum oder Magnesiumstearat und hydrophile Porenbildner wie beispielsweise Hydroxypropylmethyl-cellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Zucker. Der Lack bewirkt im wesentlichen, dass es nach Applikation während der ersten ein bis maximal zwei Stunden zu einer Verzögerung der Wirkstofffreisetzung kommen kann.

Weiterhin als Materialien für die Herstellung eines Lackes geeignet sind Stoffe zur Erzielung einer  
10 Magensaftresistenz wie beispielsweise anionische Polymere auf Basis von Methacrylsäure (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) oder Celluloseacetatphthalat.

Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner oder überwiegend kristalliner Form eignen sich die üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden wie Direkttablettierung, Tablettierung nach Trockengranulation, Schmelzgranulation,  
15 Extrusion oder Feuchtgranulation wie beispielsweise Wirbelschichtgranulation.

Vorzugsweise wird für die erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen der Wirkstoff (I) aber in amorpher oder überwiegend amorpher Form, insbesondere als Schmelzextrudat, eingesetzt, so dass der Wirkstoff (I) in der fertigen Formulierung in amorpher Form vorliegt.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung basierend auf Erosionsmatrix-Systemen, wobei vorzugsweise mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsstoffen (Matrixformer, Bindemittel, Füllstoffe, Schmier-/Gleit-/Fließmittel) gemischt und anschließend vorzugsweise  
25 mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können.

## **2. Multipartikuläre Darreichungsformen wie Granulate, Pellets, Mini-Tabletten und daraus hergestellte Kapseln, Sachets und Tabletten**

Neben den unter 1. beschriebenen so genannten „single-unit“ (Einzelkörper)- Darreichungsformen  
30 sind für den Wirkstoff (I) auch multipartikuläre Darreichungsformen geeignet, deren modifizierte Wirkstofffreisetzung erosions-/diffusionskontrolliert erfolgt. Unter dem Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die im



Gegensatz zu „single-units“ (Tabletten) aus mehreren kleinen Partikeln wie Granulatkörnern, sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel zwischen 0,5 und 3,0 mm, vorzugsweise zwischen 1,0 und 2,5 mm.

Der Vorteil dieser multipartikulären Systeme im Vergleich zu den single-units besteht in einer  
5 meist geringer ausgeprägten intra- und interindividuellen Variabilität der Magen-Darm-Passage mit daraus resultierender geringerer Variabilität der Plasmaprofile und oft auch reduzierter Nahrungsmittelabhängigkeit (food effect), d. h. verringerte Unterschiede nach Gabe auf gefüllten bzw. nüchternen Magen. Die Granulate (Pellets) oder kleinformatigen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können in Kapseln abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine  
10 weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben.

Für die Herstellung multipartikulärer pharmazeutischer Darreichungsformen, enthaltend den Wirkstoff (I), eignen sich grundsätzlich alle unter 1. genannten Hilfsstoffe und Verfahren.

Bevorzugt wird dabei als Matrixformer ein Polymer aus der Gruppe der Celluloseether eingesetzt,  
15 insbesondere Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder ein Gemisch von Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

Das Polymer ist in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen basierend auf multipartikulären Darreichungsformen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 und 99 %, insbesondere zwischen 25 und 95 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Zusammensetzung  
20 enthalten.

Der Wirkstoff (I) ist in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen basierend auf multipartikulären Darreichungsformen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 1 und 30 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Zusammensetzung enthalten.

Für die Herstellung von Pellets, die den Wirkstoff (I) in kristalliner oder überwiegend kristalliner  
25 Form enthalten, ist insbesondere das Extrusions-/Spheronisierungs-Verfahren geeignet, welches beispielsweise in Gandhi, R., Kaul, C.L., Panchagnula, R., „Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms“, Pharmaceutical Science & Technology Today Vol. 2, No. 4 (1999), 160-170 beschrieben ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die multipartikulären  
30 Darreichungsformen den Wirkstoff (I) in amorpher Form und werden dabei vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzextrusionsverfahrens hergestellt.

Die Partikel/Pellets/Minitabletten können gegebenenfalls lackiert werden, beispielsweise mit wässrigen Dispersionen wie z. B. Ethylcellulose-Dispersion (z.B. Aquacoat, FMC) oder einer Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). Außerdem können dem Lack Weichmacher und Netzmittel zugesetzt werden (z.B. Triethylcitrat oder Polysorbate), Anti-Klebstoffe wie beispielsweise Talkum oder Magnesiumstearat und hydrophile Porenbildner wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Zucker. Der Lack bewirkt im wesentlichen, dass es nach Applikation während der ersten ein bis maximal zwei Stunden zu einer Verzögerung der Wirkstofffreisetzung kommen kann.

Weiterhin als Materialien für die Herstellung eines Lackes geeignet sind Stoffe zur Erzielung einer Magensaftresistenz wie beispielsweise anionische Polymere auf Basis von Methacrylsäure (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) oder Celluloseacetatphthalat.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Darreichungsformen, vorzugsweise Kapseln, Sachets oder Tabletten, enthaltend die oben beschriebenen multipartikulären Darreichungsformen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls anschließendes Ausrunden direkt eine pelletförmige multipartikuläre Darreichungsform hergestellt. Die so erhaltenen Pellets können anschließend mit einem Lack überzogen werden und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden.

### **3. Osmotische Freisetzungssysteme**

Weitere geeignete Darreichungsformen, die den Wirkstoff (I) modifiziert freisetzen, basieren auf osmotischen Freisetzungssystemen. Hierbei werden Kerne, beispielsweise Kapseln oder Tabletten, vorzugsweise Tabletten, mit einer semipermeablen Membran umgeben, die mindestens eine Öffnung aufweist. Die wasserdurchlässige Membran ist für die Komponenten des Kerns undurchlässig, erlaubt aber den Eintritt von Wasser von außen über Osmose in das System. Das eingedrungene Wasser setzt dann über den entstehenden osmotischen Druck den Wirkstoff gelöst oder suspendiert aus der oder den Öffnung/en in der Membran frei. Die Gesamtwirkstofffreisetzung und die Freisetzungsraten können im Wesentlichen über die Dicke und Porosität der semipermeablen Membran, die Zusammensetzung des Kerns und die Anzahl und Größe der Öffnung/en gesteuert werden. Vorteile, Formulierungsaspekte, Anwendungsformen und Informationen zu Herstellverfahren sind u. a. in folgenden Publikationen beschrieben:

- Santus, G., Baker, R.W., „Osmotic drug delivery: a review of the patent literature“, Journal of Controlled Release 35 (1995), 1-21
- Verma, R.K., Mishra, B., Garg, S., „Osmotically controlled oral drug delivery“, Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (7), 695-708 (2000)
- 5 • Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S., „Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems“, Journal of Controlled Release 79 (2002), 7-27
- US 4,327,725, US 4,765,989, US 20030161882, EP 1 024 793.

Für den Wirkstoff (I) sind sowohl Einkammersysteme (elementary osmotic pump) als auch Zwei-  
10 kammersysteme (push-pull-Systeme) geeignet. Der Wirkstoff (I) kann in den osmotischen Systemen sowohl in kristalliner, vorzugsweise mikronisierter Form als auch in amorpher Form vorliegen oder in Mischungen mit kristallinen und amorphen Anteilen.

Die Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems besteht sowohl beim Einkammer-  
system als auch beim Zweikammersystem aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten  
15 des Kerns undurchlässigen Material. Solche Hüllmaterialien sind im Prinzip bekannt und beispiels-  
weise beschrieben in der EP-B1-1 024 793, Seite 3-4, deren Offenbarung hiermit durch Bezug-  
nahme eingeschlossen ist. Erfindungsgemäß bevorzugt werden als Hüllmaterial Celluloseacetat  
oder Gemische von Celluloseacetat und Polyethylenglycol eingesetzt.

Auf die Hülle kann bei Bedarf ein Lack, beispielsweise ein Lichtschutz- und/oder Farblack aufge-  
20 bracht werden. Geeignete Materialien hierfür sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol,  
Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination  
mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglycol oder Polypropylenglycol und  
Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxide.

Beim osmotischen Einkammersystem enthält der Kern vorzugsweise:

- 25 • 2 bis 30 % Wirkstoff (I),
- 20 bis 50 % Xanthan,
- 10 bis 30 % eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 % durch einen oder mehrere zusätzliche Bestandteile  
gebildet wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe von weiteren hydrophilen, quellbaren

Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen. Die Summe der Kernbestandteile beträgt 100 % und die %- Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtmasse des Kerns.

Das osmotische Einkammersystem enthält als einen der wesentlichen Bestandteile des Kerns das  
5 hydrophile wasserquellbare Polymer Xanthan. Dabei handelt es sich um ein anionisches Heteropolysaccharid, das im Handel beispielsweise unter der Bezeichnung Rhodigel<sup>®</sup> (hergestellt durch Rhodia) erhältlich ist. Es liegt in einer Menge von 20 bis 50 %, bevorzugt von 25 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Kernbestandteile vor.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil des Kerns ist das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer.  
10 Dieses Copolymer ist an sich bekannt und kann mit beliebigen Mischungsverhältnissen der Monomere hergestellt werden. Das bevorzugt verwendete kommerziell erhältliche Kollidon<sup>®</sup> VA64 (hergestellt durch BASF) ist z.B. ein 60:40- Copolymerisat. Es weist im allgemeinen einen Gewichtsmittelwert des Molekulargewichts Mw, bestimmt durch Lichtstreuungsmessungen, von etwa 45.000 bis etwa 70.000 auf. Die Menge des Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers im  
15 Kern beträgt 10 bis 30 %, bevorzugt 15 bis 25 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Kernbestandteile.

Gegebenenfalls im Kern zusätzlich vorhandene hydrophile quellbare Polymere sind beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylstärke, Polyacrylsäuren bzw. deren Salze.

20 Gegebenenfalls im Kern zusätzlich vorhandene osmotisch aktive Zusätze sind beispielsweise alle wasserlöslichen Stoffe, deren Verwendung in der Pharmazie unbedenklich ist, wie z.B. die in Pharmakopöen oder in „Hager“ und „Remington Pharmaceutical Science“ erwähnten wasserlöslichen Hilfsstoffe. Insbesondere können wasserlösliche Salze von anorganischen oder organischen Säuren oder nichtionische organische Stoffe mit großer Wasserlöslichkeit wie z.B.  
25 Kohlehydrate, insbesondere Zucker, Zuckeralkohole oder Aminosäuren verwendet werden. Zum Beispiel können die osmotisch aktiven Zusätze ausgewählt werden aus anorganischen Salzen wie Chloriden, Sulfaten, Carbonaten und Bicarbonaten von Alkali- oder Erdalkalimetallen, wie Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium sowie Phosphate, Hydrogen- oder Dihydrogenphosphate, Acetate, Succinate, Benzoate, Citrate oder Ascorbate davon. Des weiteren können  
30 Pentosen, wie Arabinose, Ribose oder Xylose, Hexosen, wie Glucose, Fructose, Galactose oder Mannose, Disaccharide wie Sucrose, Maltose oder Lactose oder Trisaccharide wie Raffinose verwendet werden. Zu den wasserlöslichen Aminosäuren zählen Glycin, Leucin, Alanin oder Methionin. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Natriumchlorid verwendet. Die osmotisch

aktiven Zusätze sind bevorzugt in einer Menge von 10 bis 30 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Kernbestandteile enthalten.

Gegebenenfalls im Kern zusätzlich vorhandene pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe sind beispielsweise Pufferstoffe wie Natriumbicarbonat, Bindemittel wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat und/oder Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliziumdioxid.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen osmotischen Einkammersystems, wobei die Komponenten des Kerns miteinander vermischt werden, gegebenenfalls feucht oder trocken granuliert werden, anschließend tablettiert werden und der so entstandene Kern mit der Hülle beschichtet wird, die gegebenenfalls noch mit einem Lichtschutz- und/oder Farblack überzogen wird und die mit einer oder mehreren Öffnungen versehen wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden bei der Herstellung des osmotischen Einkammersystems die Kernkomponenten einer Feuchtgranulation unterzogen, da dieser Verfahrensschritt eine bessere Benetzbarkeit der Bestandteile des Tablettenkerns bewirkt, wodurch die eintretende Gastrointestinalflüssigkeit den Kern besser durchdringt, was vielfach zu einer rascheren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs führt.

Beim osmotischen Zweikammersystem besteht der Kern aus zwei Schichten, einer Wirkstoffschicht und einer Osmoseschicht. Ein derartiges osmotisches Zweikammersystem ist beispielsweise in DE 34 17 113 C 2, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, ausführlich beschrieben.

Die Wirkstoffschicht enthält vorzugsweise:

- 1 bis 40 % Wirkstoff (I),
- 50 bis 95 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren, vorzugsweise Polyethylenoxid mittlerer Viskosität (40 bis 100 mPa · s; 5 %ige wässrige Lösung, 25°C; vorzugsweise gemessen mit einem geeigneten Brookfield Viskosimeter und einer geeigneten Spindel bei einer geeigneten Drehzahl, insbesondere mit einem Brookfield Viskosimeter Modell RVT und einer Spindel Nr. 1 bei einer Drehzahl von 50 U/min oder mit einem vergleichbaren Modell unter den entsprechenden Bedingungen (Spindel, Drehzahl)).

Die Osmoseschicht enthält vorzugsweise:

- 40 bis 90 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren, vorzugsweise Polyethylenoxid hoher Viskosität (5000 bis 8000 mPa · s; 1 %ige wässrige Lösung, 25°C; vorzugsweise gemessen mit einem geeigneten Brookfield Viskosimeter und einer geeigneten Spindel bei einer geeigneten Drehzahl, insbesondere mit einem Brookfield Viskosimeter Modell RVF und einer Spindel Nr. 2 bei einer Drehzahl von 2 U/min oder mit einem vergleichbaren Modell unter den entsprechenden Bedingungen (Spindel, Drehzahl)).

- 10 bis 40 % eines osmotisch aktiven Zusatzes,
- 10 wobei die Differenz zu 100 % in den einzelnen Schichten unabhängig voneinander jeweils durch einen oder mehrere zusätzliche Bestandteile in Form von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen gebildet wird. Die %-Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtmasse der jeweiligen Kernschicht.

15 Im Kern des osmotischen Zweikammersystems können die gleichen osmotisch aktiven Zusätze wie im oben beschriebenen Fall des Einkammersystems verwendet werden. Bevorzugt ist hierbei Natriumchlorid.

Im Kern des osmotischen Zweikammersystems können die gleichen pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe wie im oben beschriebenen Fall des Einkammersystems verwendet werden. Bevorzugt sind hierbei Bindemittel wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und/oder 20 Polyvinylpyrrolidon, Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat und/oder Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliziumdioxid sowie ein Farbpigment wie Eisenoxid in einer der beiden Schichten zur Differenzierung von Wirkstoff- und Osmoseschicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen osmotischen Zweikammersystems, wobei die Komponenten der Wirkstoffschicht 25 gemischt und granuliert werden, die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und granuliert werden und anschließend beide Granulate auf einer Zweischichttablettenschichtpresse zu einer Zweischichttablette verpresst werden. Der so entstandene Kern wird dann mit einer Hülle beschichtet, die Hülle wird auf der Wirkstoffseite mit einer oder mehreren Öffnungen versehen und anschließend gegebenenfalls noch mit einem Lack überzogen.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden bei der Herstellung des osmotischen Zweikammersystems sowohl die Komponenten der Wirkstoffschicht als auch die

Komponenten der Osmoseschicht jeweils trocken granuliert, insbesondere mit Hilfe der Walzengranulation.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) osmotische Zweikammersysteme (push-pull-Systeme), bei denen die Wirkstoff- und Osmoseschicht getrennt vorliegen, beispielhaft und vorzugsweise als 2-Schichttablette formuliert. Die Vorteile gegenüber osmotischen Einkammersystemen sind hierbei die über einen längeren Zeitraum gleichmäßigere Freisetzungsrates sowie die Möglichkeit, den systembedingt notwendigen Wirkstoffüberschuss zu verringern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, enthaltend den Wirkstoff (I) zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung.

- 5 Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.



**Experimenteller Teil**

Soweit nicht anders angegeben, werden die im folgenden beschriebenen in vitro Freisetzung-  
 untersuchungen gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) durchgeführt. Die  
 Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 ml  
 5 einer Pufferlösung von pH 6,8, die hergestellt wurde aus 1,25 ml ortho Phosphorsäure, 4,75 g  
 Citronensäuremonohydrat und 27,46 g Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat in 10 l Wasser.  
 Gegebenenfalls wird der Lösung noch  $\leq 1\%$  Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat zugegeben.  
 Tablettenformulierungen werden vorzugsweise aus einem sinker, entsprechend der japanischen  
 Pharmacopoeia freigesetzt.

10 **1. Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen****1.1 Erosionsmatrixtablette enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)****Beispielformulierung 1.1.1**

Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette

	Wirkstoff (I), mikronisiert	25.0 mg
15	Mikrokristalline Cellulose	10.0 mg
	Laktose Monohydrat	26.9 mg
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-L (Nisso)	52.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-M (Nisso)	10.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
20	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.8 mg
	Polyethylenglycol 3.350	0.6 mg
	Titandioxid	<u>0.6 mg</u>
		128.0 mg

25 **Herstellung:**

Eine Teilmenge Hydroxypropylcellulose Typ L und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst.  
 In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension  
 wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus  
 mikrokristalliner Cellulose, HPC-L und HPC-M und Laktose Monohydrat aufgesprüht. Nach  
 30 Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesium-  
 stearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit

7 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 bis 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglycol suspendiert ist.

### Beispielformulierung 1.1.2

5	Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette	
	Wirkstoff (I), mikronisiert	25.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	10.0 mg
	<u>Laktose Monohydrat</u>	<u>26.9 mg</u>
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-L (Nisso)	12.0 mg
10	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-M (Nisso)	50.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.8 mg
	Polyethylenglycol 3.350	0.6 mg
15	Titandioxid	<u>0.6 mg</u>
		128.0 mg

Die Herstellung erfolgt analog der Beispielformulierung 1.1.1

### In vitro Freisetzung der Beispielformulierungen 1.1.1 und 1.1.2:

Zeit [min]		120	240	480	720	960
Freisetzung [%]	1.1.1	38	74	94	96	97
	1.1.2	14	32	66	89	98

20

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, JP-sinker

**1.2 Erosionsmatrixtablette enthaltend amorphen Wirkstoff (I)**Beispielformulierung 1.2

Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette

**Schmelzextrudat:**

5	Wirkstoff (I), mikronisiert	30.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-M (Nisso)	210.0 mg
	Xylitol	<u>60.0 mg</u>
		300.0 mg

10	<b>Tabletten:</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	Schmelzextrudat, gemahlen	300.0 mg	300.0 mg	300.0 mg
	Mannitol (Pearlitol, Roquette)	195.0 mg	100.0 mg	-----
	Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-L, Nisso)	-----	-----	95.0 mg
	Hydroxypropylmethycellulose (15 cp)	-----	95.0 mg	-----
15	Mikrokristalline Cellulose	50.0 mg	-----	-----
	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
	Magnesiumstearat	<u>2.5 mg</u>	<u>2.5 mg</u>	<u>2.5 mg</u>
		550.0 mg	500.0 mg	400.0 mg

## 20 Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird bei einer Temperatur von 195°C extrudiert (gemessen am Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in 1 bis 2 mm große Stücke geschnitten und an-

## 25 anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) dem gemahlten Extrudat zugemischt und diese Mischung zu Tabletten im Oblongformat 15 x 7 mm (A + B) bzw. 14 x 7 mm (C) verpresst.

In vitro Freisetzung der Formulierungen 1.2 A bis C:

Zeit [min]		240	480	720	1440
Freisetzung [%]	A	30	63	83	95
	B	27	56	77	99
	C	23	45	64	98

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8, JP-sinker

5

Eine konventionelle, schnell freisetzende Tablette, in der die gleiche Wirkstoffmenge von 30 mg Wirkstoff (I) pro Tablette in mikronisierter kristalliner Form vorliegt, erzielt unter gleichen Bedingungen nur eine unvollständige Wirkstofffreisetzung: Nach 4 bis 6 Stunden ist dort ein Plateau mit lediglich ca. 33 % Wirkstofffreisetzung erreicht. Im Vergleich dazu zeigt die praktisch  
 10 vollständige Wirkstofffreisetzung der Extrudatformulierungen A-C in dem tensidfreien FreisetzungsmEDIUM eine sehr deutliche Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes (I). Dieses konnte durch die Überführung des Wirkstoffes (I) in den amorphen Zustand mittels Schmelzextrusionsverfahren erreicht werden.

**2. Multipartikuläre Zubereitungen****15 2.1 Mini-Tabletten enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)**Beispielformulierung 2.1

Tablettenzusammensetzung in mg/Minitablette

	Wirkstoff (I), mikronisiert	0.50 mg
20	Hydroxypropylcellulose (Klucel HXF, Hercules)	5.91 mg
	Hydroxypropylcellulose (HPC-L, Nisso)	0.04 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.01 mg
	Magnesiumstearat	<u>0.04 mg</u>
		6.50 mg

25 Herstellung:

Hydroxypropylcellulose Klucel HXF wird mit einer wässrigen Suspension von Wirkstoff (I) und Hydroxypropylcellulose Typ HPC-L und Natriumlaurylsulfat granuliert. Nach Trocknung und

Siebung des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu 2 mm-Minitabletten von 6.5 mg verpresst. Die Freisetzung einer zu 25 mg Wirkstoff (I) äquivalenten Menge der Minitabletten (50 Stück) ist nachfolgend aufgeführt:

5 In vitro Freisetzung der Formulierung 2.1:

<b>Zeit [min]</b>	240	480	720	1200
<b>Freisetzung [%]</b>	14	31	52	89

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat

10 **2.2 Pellets enthaltend amorphen Wirkstoff (I)**

Beispielformulierung 2.2.1

Zusammensetzung in mg pro 30 mg Einzeldosis Wirkstoff (I)

**Schmelzextrudat**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	30.0 mg
15	Hydroxypropylcellulose, Typ Klucel HXF (Hercules)	510.0 mg
	Xylitol	<u>60.0 mg</u>
		600.0 mg

**Lackhülle**

	Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	15.0 mg
20	Magnesiumstearat	6.9 mg
	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion 30 % (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	126.0 mg *
	Polysorbat 20	<u>0.3 mg</u>
		60.0 mg **

25 \* entspricht 37.8 mg Lackrockensubstanz

\*\* Lackrockensubstanz

Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt. 1.5 kg dieser Mischung werden in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird bei einer Temperatur von 200°C  
 5 extrudiert (gemessen am Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in 1,5 mm große Stücke geschnitten. Nach Siebung zur Abtrennung des Feinanteils werden die Pellets in der Wirbelschicht lackiert. Dazu wird eine wässrige Lackdispersion bestehend aus oben beschriebenen Komponenten und 20 %igem Feststoffanteil auf die Partikel gesprüht. Nach Trocknung und Siebung kann die Abfüllung der Pellets beispielsweise in Gläser, Sachetbeutel oder Hartgelatine kapseln erfolgen.

10 Beispielformulierung 2.2.2

Zusammensetzung in mg pro 30 mg Einzeldosis Wirkstoff (I)

**Schmelzextrudat**

Wirkstoff (I), mikronisiert	30.0 mg
Hydroxypropylcellulose, Typ Klucel HXF (Hercules)	<u>570.0 mg</u>
15	600.0 mg

**Lackhülle**

<u>Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp</u>	<u>15.0 mg</u>
Magnesiumstearat	6.9 mg
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion 30 %	126.0 mg *
20 (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	
Polysorbat 20	<u>0.3 mg</u>
	60.0 mg **

\* entspricht 37.8 mg Lacktrockensubstanz

\*\* Lacktrockensubstanz

25 Herstellung: analog 2.2.1

Ein ähnliches Vorgehen/Verfahren zur Herstellung multipartikulärer Retardzubereitungen ist zwar in EP 1 113 787 beschrieben, allerdings mit dem Unterschied, dass in den hier beschriebenen Beispielen 2.2.1 und 2.2.2 der Wirkstoff (I) aufgrund geeigneter Prozessparameter in die amorphe Form überführt wird. Dadurch wird insbesondere eine Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit erreicht:

in vitro Freisetzung der Formulierungen 2.2.1 und 2.2.2

Zeit [min]		240	480	720	1440
Freisetzung [%]	3.2.1	34	69	91	95
	3.2.2	30	57	80	94

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8

- 5 Darreichungsformen enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form erzielen unter gleichen Bedingungen nur eine Freisetzung von ca. 33 % (siehe auch die Diskussion bei den Freisetzungsergebnissen der Beispielformulierung 1.2)

### 3. Osmotische Systeme

#### 3.1 Einkammersystem enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)

##### Beispielformulierung 3.1

- 10 Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette (deklariertes Gehalt = 30 mg/Tablette)

##### **Kern**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	36.0 mg
	Xanthangummi (Rhodigel TSC, Rhodia)	100.0 mg
15	Copolyvidon (Kollidon VA 64, BASF)	55.0 mg
	Natriumchlorid	55.0 mg
	Natriumbicarbonat	17.5 mg
	Natriumcarboxymethylstärke	23.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	10.0 mg
20	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	1.5 mg
	Magnesiumstearat	<u>1.5 mg</u>
		300.0 mg

**Hülle** (osmotische Membran)

Celluloseacetat	19.95 mg
Polyethylenglycol 400	<u>1.05 mg</u>
	21.00 mg

5

## Herstellung:

Xanthangummi, Copolyvidon, Natriumchlorid, Natriumbicarbonat und Natriumcarboxy-methylcellulose werden gemischt und anschließend mit einer wässrigen Suspension aus Wirkstoff (I) und Hydroxypropylmethylcellulose feucht granuliert. Nach Trocknung und Siebung werden Aerosil  
 10 und Magnesiumstearat zugemischt und die so erhaltene pressfertige Mischung zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpresst. Die Tablettenkerne werden mit einer acetonischen Lösung von Celluloseacetat und Polyethylenglycol beschichtet und getrocknet. Anschließend werden bei jeder Tablette zwei Öffnungen von je 1 mm Durchmesser mittels eines Handbohrers angebracht.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3.1

<b>Zeit [min]</b>	240	480	720	1440
<b>Freisetzung [%]</b>	21	54	72	90

15 Methode: USP-Paddle, 100 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 1.0 % Natriumlaurylsulfat, JP-sinker

**3.2 Zweikammersystem enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)**Beispielformulierung 3.2

Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette (deklariertes Gehalt = 30 mg/Tablette)

20 **Kern****Wirkstoffschicht**

Wirkstoff (I), mikronisiert	33.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	8.2 mg
Polyethylenoxid *	122.2 mg
Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	1.3 mg
25 Magnesiumstearat	<u>0.8 mg</u>
	165.5 mg



**Osmoseschicht**

	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	4.1 mg
	Natriumchlorid	23.9 mg
	Polyethylenoxid **	52.9 mg
	Eisenoxid rot	0.8 mg
5	Magnesiumstearat	<u>0.2 mg</u>
		81.9 mg

**Hülle (osmotische Membran)**

	Celluloseacetat	29.07 mg
10	Polyethylenglycol 400	<u>1.53 mg</u>
		30.60 mg

\* Viskosität 5 %ige wässrige Lösung (25°C, Brookfield Viskosimeter Modell RVT, Spindel Nr. 1, Drehzahl: 50 U/min): 40-100 mPa·s (z. B. POLYOX™ Water-Soluble Resin NF WSR N-80; Dow)

15 \*\* Viskosität 1 %ige wässrige Lösung (25°C, Brookfield Viskosimeter Modell RVF, Spindel Nr. 2, Drehzahl: 2 U/min): 5000-8000 mPa·s (z. B. POLYOX™ Water-Soluble Resin NF WSR Coagulant; Dow)

**Herstellung:**

Die Komponenten der Wirkstoffschicht werden gemischt und trocken granuliert (Walzen-  
 20 granulation). Ebenso werden die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und trocken granuliert (Walzengranulation). Auf einer Zweischichttabletenpresse werden beide Granulate zu einer Zweischichttablette (Durchmesser 8.7 mm) verpresst. Die Tabletten werden mit einer acetonischen Lösung von Celluloseacetat und Polyethylenglycol beschichtet und getrocknet. Anschließend wird  
 bei jeder Tablette auf der Wirkstoffseite eine Öffnung von 0.9 mm Durchmesser mittels eines  
 25 Handbohrers angebracht.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3.2

<b>Zeit [min]</b>	240	480	720	1200
<b>Freisetzung [%]</b>	21	54	81	99

Methode: USP-Paddle, 100 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 1.0 % Natriumlaurylsulfat, JP-sinker

5

**Patentansprüche**

1. Feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von 2 bis 24 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.  
5
2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von 4 bis 20 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
- 10 3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form vorliegt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 3, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.
5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 4, enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form.  
15
6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
7. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert wurde.
- 20 8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 50 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 1 bis 20 % vorliegt.
- 25 9. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 2 bis 40 % als Weichmacher und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
- 30 10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.

11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, basierend auf einem Erosionsmatrix-System.
12. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
- 5 13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, enthaltend Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose oder Gemische von Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophilen Matrixbildner.
14. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration zwischen 1 und 50 % enthalten ist.  
10
15. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren Tablettierhilfsstoffen gemischt und anschließend mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird.  
15
16. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2.
17. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
- 20 18. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 16 oder 17, enthaltend Hydroxypropylcellulose als hydrophilen Matrixbildner.
19. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass Hydroxypropylcellulose als hydrophiler Matrixbildner in einer Konzentration zwischen 10 und 99 % enthalten ist.
- 25 20. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration zwischen 1 und 30 % enthalten ist.
21. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel zwischen 0,5 und 3,0 mm beträgt.  
30

22. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel zwischen 1,0 und 2,5 mm beträgt.
23. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 16 bis 22.
- 5 24. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 23 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
25. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 16 bis 22 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der  
10 geschnitten wird.
26. Verfahren gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
27. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
- 15 28. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, basierend auf einem osmotische Freisetzungssystem.
29. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
30. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 28 oder 29, bestehend  
20 aus einem osmotischen Einkammersystem umfassend einen Kern, enthaltend
- 2 bis 30 % Wirkstoff (I),
  - 20 bis 50 % Xanthan,
  - 10 bis 30 % eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- sowie eine Hülle, bestehend aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des  
25 Kerns undurchlässigen Material mit mindestens einer Öffnung.
31. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 30, die im Kern zusätzlich Natriumchlorid als osmotisch aktiven Zusatz enthält.

32. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle aus Celluloseacetat oder einem Gemisch von Celluloseacetat und Polyethylenglycol besteht.
33. Verfahren zur Herstellung eines osmotischen Einkammersystems, wie in einem der Ansprüche 30 bis 32 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten des Kerns miteinander vermischt, granuliert und tablettiert werden, der so entstandene Kern mit einer Hülle beschichtet wird und die Hülle abschließend mit einer oder mehreren Öffnungen versehen wird.
34. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 28 oder 29, bestehend aus einem osmotischen Zweikammersystem umfassend einen Kern mit einer Wirkstoffschicht, enthaltend
- 1 bis 40 % Wirkstoff (I),
  - 50 bis 95 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren,
- und eine Osmoseschicht, enthaltend
- 40 bis 90 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren
  - 10 bis 40 % eines osmotisch aktiven Zusatzes,
- sowie eine Hülle, bestehend aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material mit mindestens einer Öffnung
35. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 34, die im Kern in der Wirkstoffschicht polyethylenoxid mit einer Viskosität von 40 bis 100 mPa · s (5 %ige wässrige Lösung, 25°C) als osmotisch aktives Polymer enthält und im Kern in der Osmoseschicht Polyethylenoxid mit einer Viskosität von 5000 bis 8000 mPa · s (1 %ige wässrige Lösung, 25°C) als osmotisch aktives Polymer enthält.
36. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle aus Celluloseacetat oder einem Gemisch von Celluloseacetat und Polyethylenglycol besteht.
37. Verfahren zur Herstellung eines osmotischen Zweikammersystems, wie in einem der Ansprüche 34 bis 36 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass
- die Komponenten der Wirkstoffschicht gemischt und granuliert werden und

- die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und granuliert werden,
  - anschließend auf einer Zweischichttablettenpresse beide Granulate zu einer Zweischichttablette verpresst werden,
  - der so entstandene Kern dann mit der Hülle beschichtet wird und
- 5
- die Hülle auf der Wirkstoffseite mit einer oder mehreren Öffnungen versehen wird.
38. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer modifizierten, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
39. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert,
- 10 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
40. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15 41. Verwendung nach Anspruch 39 oder 40 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
42. Verwendung nach Anspruch 41 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische
- 20 Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
43. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.
- 25 44. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2005/013337

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61K31/5377 A61K9/20 A61K9/28

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)  
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)  
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, 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.
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1 May 2003 (2003-05-01) cited in the application claims 1-14	1-44
A	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application page 15, right-hand column, paragraph 3; claims 7,9-15	1-44

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search <b>20 March 2006</b>	Date of mailing of the international search report <b>04/04/2006</b>
---	---

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  <b>Young, A</b>
---	---



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013337

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEINZ CORINNA ET AL: "Metabolism and distribution of (14C)BAY 59-7939 - An oral, direct factor Xa inhibitor - In rat, dog and human" DRUG METABOLISM REVIEWS, vol. 36, no. Suppl. 1, August 2004 (2004-08), page 98, XP009063377 & 7TH INTERNATIONAL MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF XENOBIOTICS; VANCOUVER, BC, CANADA; AUGUST 29-SEPTEMBER 02, 2004 ISSN: 0360-2532 the whole document	1-44
A,P	KUBITZA ET AL: "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 78, no. 4, October 2005 (2005-10), pages 412-421, XP005127187 ISSN: 0009-9236 the whole document	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/013337

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 39, 41, 42 and 44 relate to a method for treatment of the human or animal body the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2005/013337

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035133	A	01-05-2003	BR 0213481 A	03-11-2004
			CA 2464290 A1	01-05-2003
			CN 1575189 A	02-02-2005
			DE 10152460 A1	08-05-2003
			EE 200400080 A	16-08-2004
			EP 1439869 A1	28-07-2004
			HR 20040456 A2	30-06-2005
			HU 0401760 A2	28-12-2004
			JP 2005506151 T	03-03-2005
			MA 26341 A1	01-10-2004
			MX PA04003755 A	23-07-2004
			NO 20041984 A	13-05-2004
			NZ 532443 A	25-11-2005
			US 2005064006 A1	24-03-2005
			ZA 200402989 A	20-04-2005
US 2003153610	A1	14-08-2003	AT 289605 T	15-03-2005
			AU 775126 B2	15-07-2004
			AU 2841401 A	09-07-2001
			AU 2004218729 A1	04-11-2004
			BG 106825 A	28-02-2003
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CA 2396561 A1	05-07-2001
			CN 1434822 A	06-08-2003
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			DE 19962924 A1	05-07-2001
			EE 200200341 A	15-10-2003
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			ES 2237497 T3	01-08-2005
			HR 20020617 A2	31-12-2004
			HU 0203902 A2	28-03-2003
			JP 2003519141 T	17-06-2003
			JP 2005068164 A	17-03-2005
			MA 25646 A1	31-12-2002
			MX PA02006241 A	28-01-2003
			NO 20023043 A	14-08-2002
			NZ 519730 A	25-02-2005
			PL 355665 A1	04-05-2004
			PT 1261606 T	29-07-2005
			SK 9082002 A3	01-04-2003
			TR 200201636 T2	21-10-2002
			TR 200401314 T2	23-08-2004
TW 226330 B	11-01-2005			
UA 73339 C2	15-10-2002			
ZA 200204188 A	27-05-2003			

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013337

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> A61K31/5377 A61K9/20 A61K9/28		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) 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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1. Mai 2003 (2003-05-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-14	1-44
A	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14. August 2003 (2003-08-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 15, rechte Spalte, Absatz 3; Ansprüche 7,9-15	1-44
-/--		
<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		"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
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"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)		"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
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20. März 2006		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 04/04/2006
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 Young, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013337

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WEINZ CORINNA ET AL: "Metabolism and distribution of (14C)BAY 59-7939 - An oral, direct factor Xa inhibitor - In rat, dog and human"            DRUG METABOLISM REVIEWS,            Bd. 36, Nr. Suppl. 1,            August 2004 (2004-08), Seite 98,            XP009063377            &amp; 7TH INTERNATIONAL MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF XENOBIOTICS; VANCOUVER, BC, CANADA; AUGUST 29-SEPTEMBER 02, 2004            ISSN: 0360-2532            das ganze Dokument</p>	1-44
A,P	<p>KUBITZA ET AL: "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor"            CLINICAL PHARMACOLOGY &amp; THERAPEUTICS,            MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US,            Bd. 78, Nr. 4, Oktober 2005 (2005-10),            Seiten 412-421, XP005127187            ISSN: 0009-9236            das ganze Dokument</p>	1-44

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013337

### Feld II 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  
**Obwohl die Ansprüche 39, 41, 42 und 44 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
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 III 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.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013337

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03035133 A	01-05-2003	BR 0213481 A	03-11-2004
		CA 2464290 A1	01-05-2003
		CN 1575189 A	02-02-2005
		DE 10152460 A1	08-05-2003
		EE 200400080 A	16-08-2004
		EP 1439869 A1	28-07-2004
		HR 20040456 A2	30-06-2005
		HU 0401760 A2	28-12-2004
		JP 2005506151 T	03-03-2005
		MA 26341 A1	01-10-2004
		MX PA04003755 A	23-07-2004
		NO 20041984 A	13-05-2004
		NZ 532443 A	25-11-2005
		US 2005064006 A1	24-03-2005
		ZA 200402989 A	20-04-2005
		US 2003153610 A1	14-08-2003
AU 775126 B2	15-07-2004		
AU 2841401 A	09-07-2001		
AU 2004218729 A1	04-11-2004		
BG 106825 A	28-02-2003		
BR 0017050 A	05-11-2002		
CA 2396561 A1	05-07-2001		
CN 1434822 A	06-08-2003		
CZ 20022202 A3	13-11-2002		
DE 19962924 A1	05-07-2001		
EE 200200341 A	15-10-2003		
WO 0147919 A1	05-07-2001		
EP 1261606 A1	04-12-2002		
ES 2237497 T3	01-08-2005		
HR 20020617 A2	31-12-2004		
HU 0203902 A2	28-03-2003		
JP 2003519141 T	17-06-2003		
JP 2005068164 A	17-03-2005		
MA 25646 A1	31-12-2002		
MX PA02006241 A	28-01-2003		
NO 20023043 A	14-08-2002		
NZ 519730 A	25-02-2005		
PL 355665 A1	04-05-2004		
PT 1261606 T	29-07-2005		
SK 9082002 A3	01-04-2003		
TR 200201636 T2	21-10-2002		
TR 200401314 T2	23-08-2004		
TW 226330 B	11-01-2005		
UA 73339 C2	15-10-2002		
ZA 200204188 A	27-05-2003		

(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  
5. April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/036306 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:  
C07D 413/12 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/008949

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. September 2006 (14.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 045 518.2  
23. September 2005 (23.09.2005) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): THOMAS, Christian, R. [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Auf dem Kolksbruch 5, 40724 Hilden (DE). PERZBORN, Elisabeth [EG/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).

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

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

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

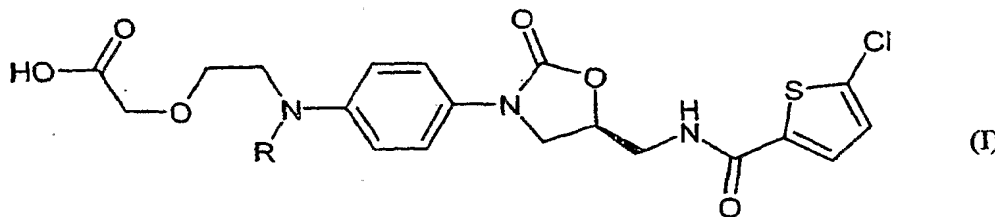
Veröffentlicht:

— 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.

(54) Title: 2-AMINOETHOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE IN TREATING THROMBOEMBOLIC DISORDERS

(54) Bezeichnung: 2-AMINOETHOXYESSIGSÄURE-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG THROMBOEMBOLISCHER ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The present application relates to new 2-aminoethoxyacetic acid derivatives, to processes for preparing them, to their use in the treatment and/or prophylaxis of diseases, and also to their use for the production of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially of thromboembolic disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 2-Aminoethoxyessigsäure-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

WO 2007/036306 A1



2-AMINOETHOXYESSIGSÄURE-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG  
THROMBOEMBOLISCHER ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 2-Aminoethoxyessigsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und dem extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin. Durch anschließende Quervernetzung der Fibrin-Monomere kommt es zur Bildung von Blutgerinnseln und damit zur Blutstillung. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Hämostase unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Eine unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thrombosen oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden thromboembolischen Erkrankungen führen. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Thromboembolische Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Auflage, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

5 Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam  
10 und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998,  
15 Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“].

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte  
20 bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson *et al.*, „Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range“ *Chest* 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen *et al.*, „Managing oral anticoagulant therapy“ *Chest* 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther *et al.*, „Interactions of warfarin with drugs and food“ *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683].

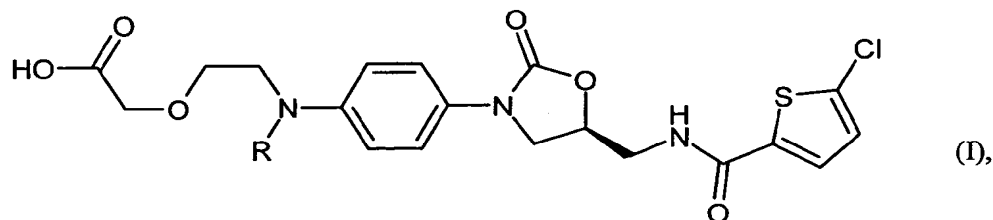
In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibition von Faktor Xa. Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor Xa eines der wichtigsten Targets für antikoagulatorische Wirkstoffe dar [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ *Drugs Fut.* 2002, 27,

669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wiene, „Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, „New anticoagulant therapy“ *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77 (online-Publikation August 2004)].

Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nicht-peptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind. Eine große Anzahl von direkten Faktor Xa-Inhibitoren ist bislang bekannt [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, „Factor Xa Inhibitors: Today and beyond“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, „New antithrombotic drugs on the horizon“ *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, „The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances“ *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* 2004, 7, 460-469]. Nicht-peptidische Faktor Xa-Inhibitoren mit Oxazolidinon-Kernstruktur werden in WO 01/047919 und WO 02/064575 beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen, die eine verbesserte Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei

Benzoyl und Heteroaroyl ihrerseits mit Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten

Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

10 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der  
15 erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-  
20 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von  
25 Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen  
30

die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

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

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy und tert.-Butoxy.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl] steht im Rahmen der Erfindung 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. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, iso-Butyryl und Pivaloyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und tert.-Butoxy-carbonyl.

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, Isobutylamino und tert.-Butylamino.

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl und Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylaminocarbonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylamino-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *n*-Butylaminocarbonyl, Isobutylaminocarbonyl und tert.-Butylaminocarbonyl.

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Dialkylamino-Rest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylaminocarbonyl-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylamino-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylaminocarbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Heteroaroyl (Heteroaroylcarbonyl) steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen und bis zu drei gleichen oder verschiedenen Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furoyl, Pyrroyl, Thienoyl, Pyrazoyl, Imidazoyl, Thiazoyl, Oxazoyl, Isoxazoyl, Isothiazoyl, Triazoyl, Oxadiazoyl, Thiadiazoyl, Pyridinoyl, Pyrimidinoyl, Pyridazinoyl, Pyrazinoyl. Bevorzugt ist ein 5- oder 6-gliedriger Heteroaroyl-Rest mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furoyl, Thienoyl, Thiazoyl, Oxazoyl, Isoxazoyl, Isothiazoyl, Pyridinoyl, Pyrimidinoyl, Pyridazinoyl, Pyrazinoyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Er-

findung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 5 R für Wasserstoff, Methyl, Acetyl oder für Thienylcarbonyl, das mit Chlor substituiert sein kann, steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

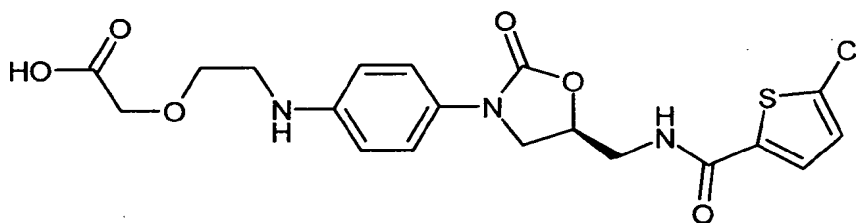
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

- R für Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl steht,  
 10 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

- R für Wasserstoff, Isobutylaminocarbonyl oder 5-Chlor-2-thienylcarbonyl steht,  
 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

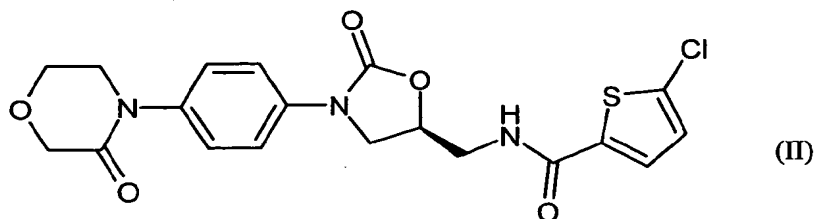
Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung gemäß Formel (I) mit folgender Struktur:



15

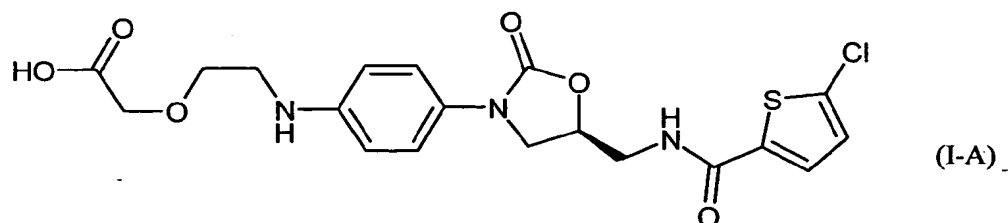
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II)



(II)

durch selektive Hydrolyse in die Verbindung der Formel (I-A)



überführt und diese dann in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher

$R^A$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkanoyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl, Di- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei

10 Benzoyl und Heteroaroyl ihrerseits mit Halogen, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein können,

und

X für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

oder im Falle, dass R für Mono- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl steht, mit einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher

$R^B$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

umsetzt

20 und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.



Die Hydrolyse im Verfahrensschritt (II)  $\rightarrow$  (I-A) wird vorteilhafterweise unter sauren Bedingungen durchgeführt. Bevorzugt wird hierfür ein Gemisch aus Essigsäure und Salzsäure verwendet. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von +50°C bis +100°C, bevorzugt bei +70°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. bei  
5 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (I-A) + (III) bzw. (IV)  $\rightarrow$  (I) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan,  
10 Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder gegebenenfalls auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind  
15 Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Aceton, Wasser oder Gemische dieser Lösungsmittel.

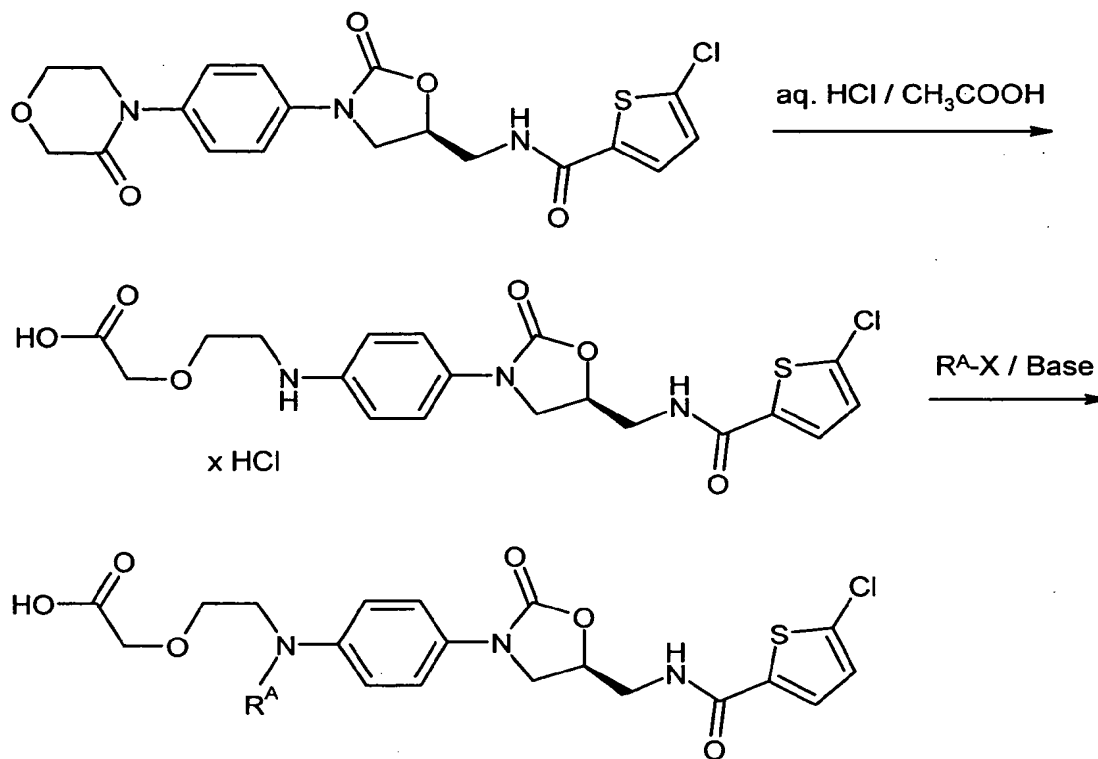
Der Verfahrensschritt (I-A) + (III) bzw. (IV)  $\rightarrow$  (I) kann vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Hierfür eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Dazu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkali-  
20 oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO<sup>®</sup>) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Besonders  
25 bevorzugt sind Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Pyridin.

Die Reaktion (I-A) + (III) bzw. (IV)  $\rightarrow$  (I) wird vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. bei 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

30 Die Verbindung der Formel (II) und ihre Herstellung ist in WO 01/047919 (Beispiel 44) beschrieben. Die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema veranschaulicht werden:

Schema



5 [aq. = wässrig; X = Abgangsgruppe, z.B. Halogen].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa, die insbesondere als Antikoagulantien wirken. Darüber hinaus verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen über günstige physikochemische Eigenschaften, wie beispielsweise eine gute Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien, was für ihre therapeutische Anwendung von Vorteil ist.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

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

Die Substanzen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thrombo-  
embolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien  
10 und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien,  
wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner  
bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus  
sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Ge-  
rinnung (DIC) geeignet.

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

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder  
Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie  
rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die  
20 Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die erfin-  
dungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei  
Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer  
Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung  
thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumor-  
25 patienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo-  
oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagu-  
lation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur  
Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten,  
30 zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen  
Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von  
5 Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung  
15 und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- 20 • Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten;  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten;  $\alpha$ -1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase;
- 25 • Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren);
- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);
- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozyten-  
30 aggregationshemmer);

- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten);
- sowie Antiarrhythmika.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den  
5 zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als  
10 Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die  
15 die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder  
20 Weichgelatine kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die paren-  
25 terale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augen-  
30 präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation 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. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Abkürzungen und Akronyme:**

DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit

**HPLC-Methode:**

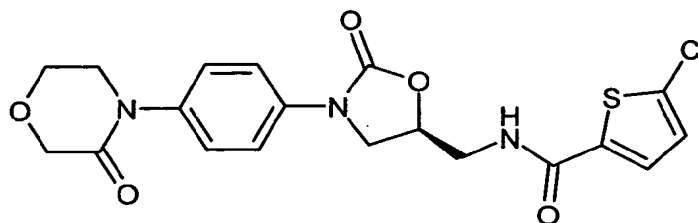
- 5 Hochdruckflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Daten-  
auswertesystem; Säule: Cosmosil 5C18-AR-II 5 µm, 25 cm x 4.6 mm; Eluent A: 1.36 g Kalium-  
dihydrogenphosphat in Wasser zu 1 Liter auffüllen und mit ortho-Phosphorsäure (85%-ig) auf pH  
2.1 einstellen; Eluent B: Methanol; Gradient: 0 min 30% B → 35 min 90% B → 40 min 90% B;  
Durchflussrate: 1 ml/min; Temperatur des Säulenofens: 45°C; UV-Detektion: 250 nm; Injektions-  
10 volumen: 5.0 µl (Prüflösung: 25 mg Probe in 50 ml Acetonitril).

**LC-MS-Methode:**

- Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx  
Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B:  
1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2 min 65% A →  
15 4.5 min 5% A → 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Ausgangsverbindungen und Intermediate:****Beispiel 1A**

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

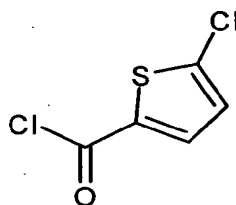


5

Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt auf dem in WO 01/047919 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) unter Beispiel 44 beschriebenen Weg.

**Beispiel 2A**

5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid



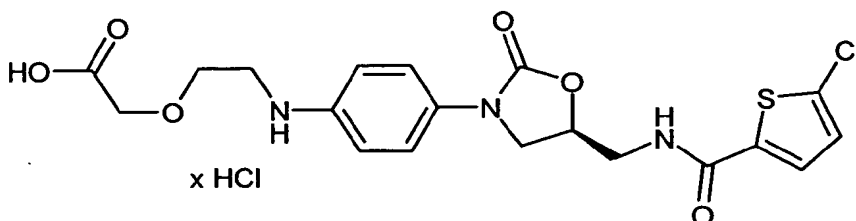
10

Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure mit Thionylchlorid, siehe R. Aitken *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 1998, 331, 405-411.



**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

2-({4-[(5*S*)-5-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-amino)ethoxy]essigsäure-Hydrochlorid



5

50 g (115 mmol) 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-thiophen-2-carboxamid werden in 100 g Essigsäure, 50 g Wasser und 300 g 37%-iger Salzsäure suspendiert und auf 70°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird 5-6 h bei 70°C gerührt, wobei nach ca. 2 h eine klare Lösung entsteht. Danach wird auf RT abgekühlt und die entstandene Suspension 15 h bei RT stehen gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und mit 40 ml Essigsäure gewaschen. Zur weiteren Aufreinigung werden die Kristalle zweimal in je 150 ml Isopropanol suspendiert und abgesaugt, dann zweimal mit je 200 ml Isopropanol gewaschen. Die restfeuchten Kristalle werden für 15 h bei 35°C und einem Druck von <80 mbar getrocknet.

Ausbeute: 43 g (76% d. Th.)

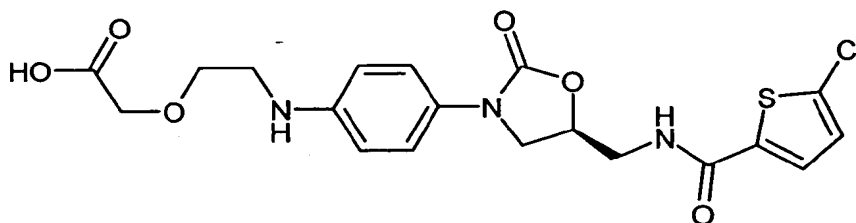
15 HPLC:  $R_t = 12.74$  min;

MS (ESI):  $m/z = 454$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.39$  (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27 (br. m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 9.01 (m, 1H).

**Beispiel 2**

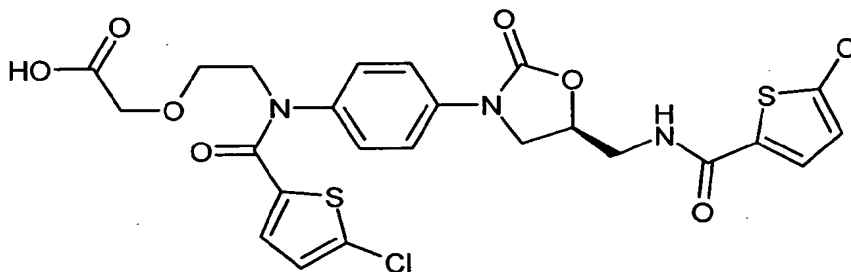
2-({4-[(5S)-5-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-amino)ethoxy]essigsäure



- 5 Die Neutralverbindung zu Beispiel 1 lässt sich herstellen, indem man die dort erhaltene wässrige Rohprodukt-Lösung mit Triethylamin auf pH 7-8 stellt, wiederholt mit Dichlormethan extrahiert und durch Zugabe von wenig Essigsäure das Produkt ausfällt. Nach Einengen wird dann der Rückstand aus Methanol/*tert.*-Butylmethylether kristallisiert, mit *tert.*-Butylmethylether gewaschen und getrocknet.

10 **Beispiel 3**

[2-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]{4-[(5S)-5-({[(5-chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}amino)ethoxy]essigsäure



- 15 Eine Suspension von 147 mg (0.30 mmol) 2-({4-[(5S)-5-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}amino)ethoxy]essigsäure-Hydrochlorid in 1.5 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit 87 mg (0.63 mmol, 2.1 eq.) Kaliumcarbonat versetzt, wobei sich eine Lösung bildet. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 60 mg (0.33 mmol, 1.1 eq.) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid in 1.5 ml Aceton versetzt und 1 h gerührt. Das Aceton wird danach im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt. Der entstandene Niederschlag wird ab-
- 20 filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 145 mg (81% d. Th.)

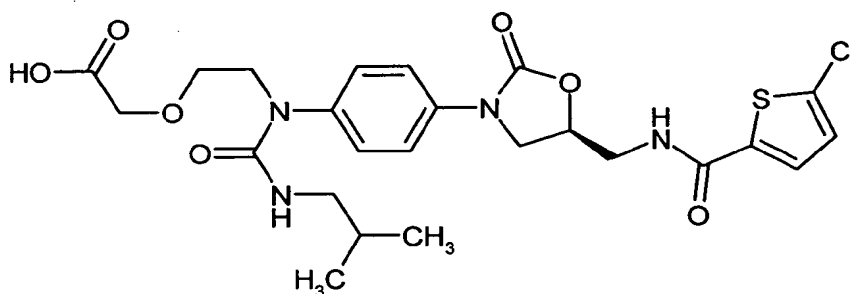
HPLC:  $R_t = 25.93$  min;

MS (ESI):  $m/z = 598$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.99$  (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 3H),  
5 3.67-3.59 (m, 4H).

#### Beispiel 4

{2-[[4-[(5*S*)-5-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]-  
(isobutylcarbamoyl)amino]ethoxy}essigsäure



10 Eine Suspension von 98 mg (0.20 mmol) 2-({4-[(5*S*)-5-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}-  
methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}amino)ethoxy}essigsäure-Hydrochlorid in 4 ml Tetra-  
hydrofuran wird bei Raumtemperatur mit 38  $\mu\text{l}$  (0.22 mmol, 1.1 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin  
versetzt, wobei sich eine Lösung bildet. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei Raumtempe-  
ratur tropfenweise mit 22 mg (0.22 mmol, 1.1 eq.) 1-Isocyanato-2-methylpropan versetzt und über  
15 Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Ethylacetat sowie Phasentrennung wird die wässrige  
Phase mehrmals mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  
Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die Titelverbindung wird mittels  
präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

Ausbeute: 19 mg (17% d. Th.)

20 LC-MS:  $R_t = 3.06$  min;

MS (ESI):  $m/z = 553$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 12.59$  (br. s, 1H), 8.99 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.29  
(d, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.55 (t, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.69  
(t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 0.76 (d, 6H).

**B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Plasmin oder Trypsin.

- 5 Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC<sub>50</sub>-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC<sub>50</sub>-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Plasmin und Trypsin, um mindestens das 100-fache kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele B.a.1) und B.a.2).
- 10 Die vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden:

**a) Testbeschreibungen (in vitro)****a.1) *Messung der Faktor Xa-Hemmung:***

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

- Die Prüfsubstanzen werden 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  
20 inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wird das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wird die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-  
25 Werte berechnet.

Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC <sub>50</sub> [nM]
1	32
3	66
4	59

a.2) *Bestimmung der Selektivität:*

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung  
5 anderer humaner Serinproteasen wie Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der  
enzymatischen Aktivität von Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3.2 nmol/l) werden diese Enzyme  
in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8.0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsub-  
stanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe der entsprechenden spezifi-  
schen chromogenen Substrate (Chromozym Trypsin<sup>®</sup> und Chromozym Plasmin<sup>®</sup>; Fa. Roche Dia-  
10 gnostics) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm  
bestimmt. Alle Bestimmungen werden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze  
mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die  
IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

a.3) *Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung:*

15 Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird *in vitro* in Human- und Kaninchen-  
plasma bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0.11 molaren Natriumcitrat-Lösung als  
Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1:9 abgenommen. Das Blut wird unmit-  
telbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2500 g zentrifugiert. Der Überstand  
wird abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in  
20 Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel  
mit einem handelsüblichen Testkit (Hemoliance<sup>®</sup> RecombiPlastin, Fa. Instrumentation Laboratory)  
bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. An-  
schließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des  
Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Ver-  
25 doppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

**b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)****b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Kaninchen):**

Nüchterne Kaninchen (Stamm: Esd: NZW) werden durch intramuskuläre Gabe einer Rompun/  
Ketavet-Lösung narkotisiert (5 mg/kg bzw. 40 mg/kg). Die Thrombusbildung wird in einem  
5 arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von C.N. Berry *et al.* [*Semin. Thromb. Hemost.* 1996,  
22, 233-241] beschriebene Methode ausgelöst. Dazu werden die linke Vena jugularis und die  
rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen  
Venenkatheters zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Katheter ist in der Mitte in einen  
weiteren, 4 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160, Becton Dickenson), der zur Erzeugung einer  
10 thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthält,  
eingebunden. Der extracorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der  
Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des  
Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung  
des extracorporalen Kreislaufs entweder intravenös über eine Ohrvene oder oral mittels Schlund-  
15 sonde verabreicht.

**c) Bestimmung der Löslichkeit****Benötigte Reagenzien:**

- PBS-Puffer pH 7.4: 90.00 g NaCl p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06404.1000), 13.61 g  
KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.04873.1000) und 83.35 g 1 N NaOH (z.B. Fa. Bernd  
20 Kraft GmbH, Art.-Nr. 01030.4000) in einen 1 Liter-Messkolben einwiegen, mit Wasser auf-  
füllen und ca. 1 Stunde rühren;
- Acetatpuffer pH 4.6: 5.4 g Natriumacetat x 3 H<sub>2</sub>O p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06267.0500)  
in einen 100 ml-Messkolben einwiegen, in 50 ml Wasser lösen, mit 2.4 g Eisessig versetzen,  
auf 100 ml mit Wasser auffüllen, pH-Wert überprüfen und falls notwendig auf pH 4.6 ein-  
25 stellen;
- Dimethylsulfoxid (z.B. Fa. Baker, Art.-Nr. 7157.2500);
- destilliertes Wasser.

**Herstellung der Kalibrierlösungen:**

*Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung):* In ein 2 ml Eppendorf-  
30 Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 0.5 mg der Testsubstanz genau

eingewogen, zu einer Konzentration von 600 µg/ml mit DMSO versetzt (z.B. 0.5 mg Substanz + 833 µl DMSO) und bis zur vollständigen Lösung mittels eines Vortexers geschüttelt.

*Kalibrierlösung 1 (20 µg/ml):* 34.4 µl der Stammlösung werden mit 1000 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

- 5 *Kalibrierlösung 2 (2.5 µg/ml):* 100 µl der Kalibrierlösung 1 werden mit 700 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

#### Herstellung der Probenlösungen:

- 10 *Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in PBS-Puffer pH 7.4:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg der Testsubstanz genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit PBS-Puffer pH 7.4 versetzt (z.B. 5 mg Substanz + 500 µl PBS-Puffer pH 7.4).

- 15 *Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Acetatpuffer pH 4.6:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg der Testsubstanz genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Acetatpuffer pH 4.6 versetzt (z.B. 5 mg Substanz + 500 µl Acetatpuffer pH 4.6).

*Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Wasser:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg der Testsubstanz genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Wasser versetzt (z.B. 5 mg Substanz + 500 µl Wasser).

#### Durchführung:

- 20 Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren Schüttlers (z.B. Fa. Eppendorf Thermomixer comfort Art.-Nr. 5355 000.011 mit Wechselblock Art.-Nr. 5362.000.019) bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 µl abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art.-Nr. 343621) überführt. Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 x g zentrifugiert (z.B. Fa. Beckman Optima L-90K  
25 Ultracentrifuge mit Type 42.2 Ti Rotor bei 42.000 rpm). Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und 1:5, 1:100 und 1:1000 mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel (Wasser, PBS-Puffer 7.4 oder Acetatpuffer pH 4.6) verdünnt. Es wird von jeder Verdünnung eine Abfüllung in ein geeignetes Gefäß für die HPLC-Analytik vorgenommen.

Analytik:

Die Proben werden mittels RP-HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung in DMSO. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt. Analysensequenz: 1) Kalibrierlösung 2.5 mg/ml; 2) Kalibrierlösung 20 µg/ml; 3) Probenlösung 1:5; 4) Probenlösung 1:100; 5) Probenlösung 1:1000.

HPLC-Methode für Säuren:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthmostat (G1316A); Säule: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser/Phosphorsäure pH 2; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.7 ml/min; Gradient: 0-0.5 min 85% A, 15% B; Rampe: 0.5-3 min 10% A, 90% B; 3-3.5 min 10% A, 90% B; Rampe: 3.5-4 min 85% A, 15% B; 4-5 min 85% A, 15% B.

HPLC-Methode für Basen:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthmostat (G1316A); Säule: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µ; Temperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/l; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.75 ml/min; Gradient: 0-0.5 min 98% A, 2% B; Rampe: 0.5-4.5 min 10% A, 90% B; 4.5-6 min 10% A, 90% B; Rampe: 6.5-6.7 min 98% A, 2% B; 6.7-7.5 min 98% A, 2% B.



**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:**5 **Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft  
15 von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des  
25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

**5 Herstellung:**

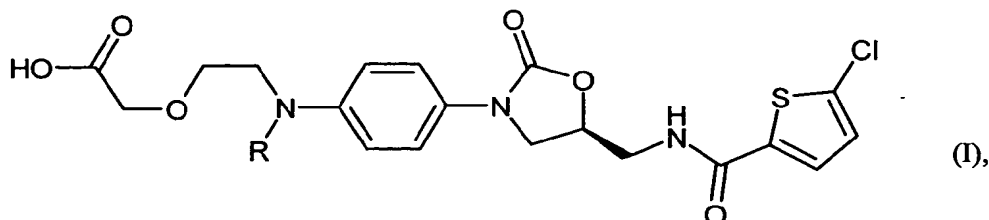
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.-Lösung:**

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

**Patentansprüche**

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

- 5 R für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei Benzoyl und Heteroaroyl ihrerseits mit Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

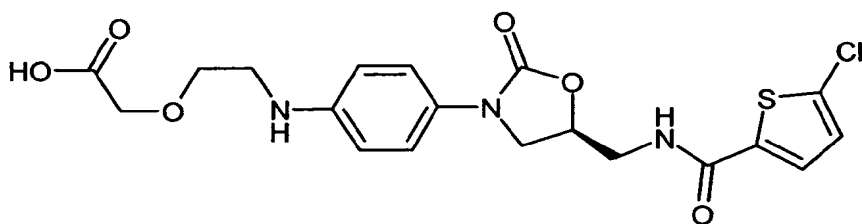
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 10 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R für Wasserstoff, Isobutylaminocarbonyl oder 5-Chlor-2-thienylcarbonyl steht,

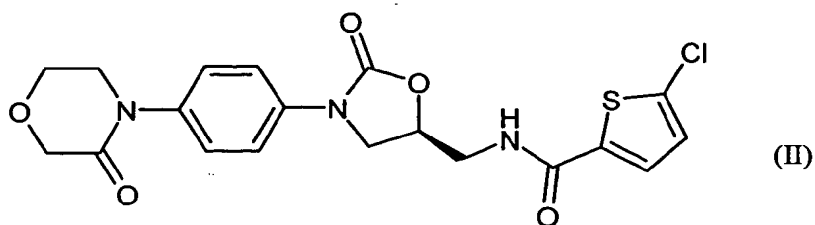
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 mit folgender Struktur:

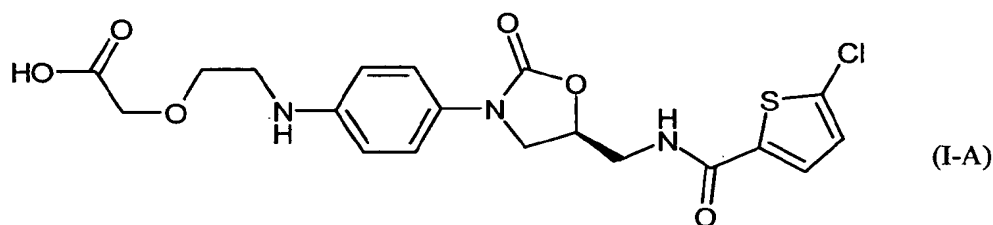


- 15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



durch Hydrolyse in die Verbindung der Formel (I-A)



5 überführt und diese dann in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher

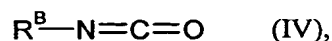
$R^A$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkanoyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl, Di- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei

10 Benzoyl und Heteroaroyl ihrerseits mit Halogen, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein können,

und

X für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

15 oder im Falle, dass R für Mono- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl steht, mit einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher

$R^B$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

umsetzt

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

- 5 5. Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 7. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in  
15 Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge  
20 mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.
12. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zugegeben wird.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2006/008949

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07D413/12 A61K31/42 A61P7/00

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)  
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)

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.
Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application abstract examples 152,180 claims	1-12
Y	DE 101 05 989 A1 (BAYER AG [DE]) 14 August 2002 (2002-08-14) cited in the application abstract examples claims	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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

Date of mailing of the international search report

29 November 2006

12/12/2006

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

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
EP2006/0008949 – ISR

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11 and 12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008949

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A1	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
DE 10105989	A1	14-08-2002	CA 2437587 A1 22-08-2002
			WO 02064575 A1 22-08-2002
			EP 1366029 A1 03-12-2003
			ES 2250612 T3 16-04-2006
			JP 2004521905 T 22-07-2004
			US 2006173047 A1 03-08-2006
			US 2005080081 A1 14-04-2005



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/008949

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 INV. C07D413/12 A61K31/42 A61P7/00

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 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, 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.
Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Beispiele 152,180 Ansprüche	1-12
Y	DE 101 05 989 A1 (BAYER AG [DE]) 14. August 2002 (2002-08-14) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Beispiele Ansprüche	1-12

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
29. November 2006	12/12/2006
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  Stix-Malaun, Elke

## Feld II 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  
Obwohl die Ansprüche 11,12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
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 III 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.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/008949

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A1	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
			DE 10105989
WO 02064575 A1 22-08-2002			
EP 1366029 A1 03-12-2003			
ES 2250612 T3 16-04-2006			
JP 2004521905 T 22-07-2004			
US 2006173047 A1 03-08-2006			
US 2005080081 A1 14-04-2005			

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/039134 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/538 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009204

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. September 2006 (22.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 047 558.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [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). KRAHN, Thomas [DE/DE]; Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE).

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

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

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

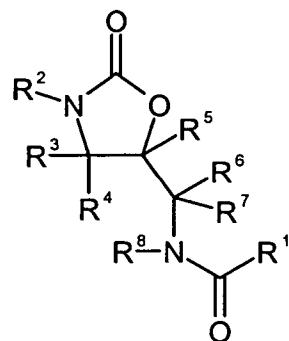
Veröffentlicht:

— 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.

(54) Title: COMBINATION THERAPY COMPRISING SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE MIT SUBSTITUIERTEN OXAZOLIDINONEN ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG VON CEREBRALEN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) antiarrhythmics, methods for producing said combinations, the use thereof for treating and/or preventing diseases, and the use thereof for producing medicaments utilized for the prevention and/or treatment of diseases, particularly thromboembolic diseases and/or complications.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I), mit B) Antiarrhythmika, Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Komplikationen.

WO 2007/039134 A1

## KOMBINATIONSTHERAPIE MIT SUBSTITUIERTEN OXAZOLIDINONE ZUR PROPHYLAXE UND?BEHANDLUNG VON CEREBRALEN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) Antiarrhythmika, Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen, ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Komplikationen.

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

Das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, ist deutlich erhöht. Kardiogene Thromboembolien sind häufige Ursache von Durchblutungsstörungen, insbesondere der ischämischen Hirninfarkte. Kardiogene Thromboembolien entstehen durch Loslösung eines Gerinnungsthrombus oder seiner Teile aus dem Vorhof. Im gesunden Herzen kontrahieren linker Vorhof und Vorhofohr im Sinusrhythmus aktiv. Bei Vorhofflimmern finden keine geordneten Kontraktionen mehr statt, der linke Vorhof und das Vorhofsohr vergrößern sich, es kommt zur relativen Blutstase. Diese Bedingungen begünstigen die Bildung atrialer Thromben, die ganz oder als Fragmente über die großen Gefäße in lebenswichtige Organe einwandern können und zum Hirninfarkt oder systemischen thromboembolischen Komplikationen führen.

Zur Verhinderung oder Terminierung tachykarder Herzrhythmusstörungen werden Antiarrhythmika eingesetzt. Für Antiarrhythmika ist eine nach Vaughan Williams betiteltete Unterteilung in vier Wirkungsklassen gebräuchlich (Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Cardiac Arrhythmias. Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen HK (eds). Södertälje: Astra 1970: 449-69): Klasse I, II, III und IV Antiarrhythmika.

Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern ist die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (klassische orale Antikoagulantien) ein allgemein akzeptierter Therapiestandard. Vitamin-K-Antagonisten haben aber ein geringes therapeutisches Fenster und sind in ihrer Anwendung erheblich eingengt. Die gerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten beruht darauf, dass zahlreiche Gerinnungsfaktoren (FII, VII, IX, X, Protein C und Protein S) nur als unvollständige inaktive Vorstufen gebildet werden. Vor allem bedingt durch die breite Wirkung auf das Gerinnungssystem, gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten schwere lebensbedrohende Blutungen, wie Blutungen aus den ableitenden Harnwegen, im Magen-Darm-Trakt, intracranielle Blutungen. Die pharmako-

kinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Vitamin-K-Antagonisten bedingen starke inter- und intraindividuelle Schwankungen der Gerinnungshemmung. Zur Vermeidung gefährlicher Blutungen einerseits und zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden antithrombotischen Wirkung andererseits, müssen Vitamin-K-Antagonisten anhand eines engmaschigen, kontinuierlichen Gerinnungs-Monitoring (INR-Bestimmung) daher individuell dosiert werden.

Oxazolidinone der Formel (I) sind selektive Faktor Xa Inhibitoren und hemmen spezifisch nur Fxa (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen nachgewiesen werden (vgl. U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, *European Journal of Pharmacology* **2000**, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 799; J. Ruef, HA. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 781; MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, *Thrombosis Research* **2002**, 106, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, *J. Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2004**, 7, 460-469) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, *Blood* **2000**, 96, 490a; The Penthifra Study, *Blood* **2000**, 96, 490a; The Pentamaks Study, *Blood* **2000**, 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, *Blood* **2000**, 96, 491a). Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Selektive FXa-Inhibitoren zeigen ein breites therapeutisches Fenster. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass FXa Inhibitoren in Thrombosemodellen eine antithrombotische Wirkung zeigen ohne, oder nur geringfügig, verlängernd auf Blutungszeiten zu wirken (vgl. RJ Leadly, Coagulationfactor Xa inhibition: biological background and rationale, *Curr Top Med Chem* **2001**; 1, 151-159). Eine individuelle Dosierung bei Antikoagulation mit selektiven FXa Inhibitoren ist daher nicht notwendig.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit antiarrhythmisch wirksamen Substanzen verbesserte antithrombotische Eigenschaften besitzen und für die Schlaganfallvorbeugung bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen geeignet sind.

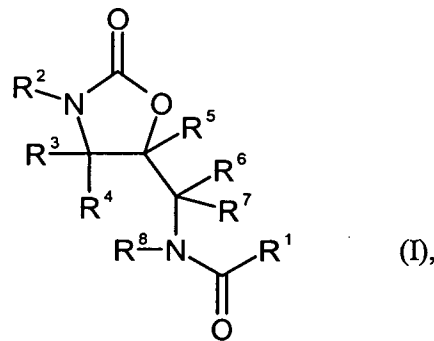
Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

B) Antiarrhythmika.

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.

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombinationen umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

15 R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

20 worin

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen;

Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazolinyll; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

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

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

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

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

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

25 wobei



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

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

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

15 und/oder

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

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

wobei

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

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 worin

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

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

A-,

A-M-,

D-M-A-,

15 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

20 wobei:

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

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

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

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

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; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

20 und/oder

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

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

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5    worin

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

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

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

15    B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

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

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

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der

25    Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

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

wobei

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

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

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

und/oder

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

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

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

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

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

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

10 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

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

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

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

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

wobei

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

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

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

und/oder

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

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

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

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

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

5 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;

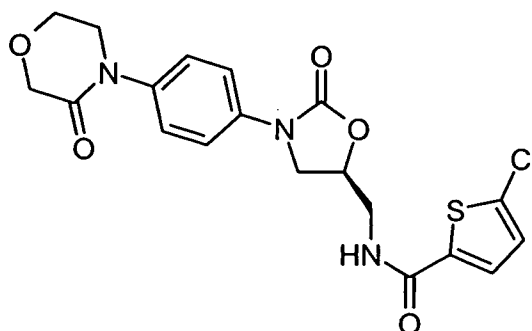
10 wobei

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

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

15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Oxazolidinone wurden ursprünglich 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-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

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

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO 99/31092, EP 0 623 615).

Erfindungsgemäße Verbindungen A) sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen A) und B) können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-

essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

15 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen A) und B). Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

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

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

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

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

30 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-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. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

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

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

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-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. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

15 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.

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

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

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

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

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:  
5 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. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

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

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

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

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

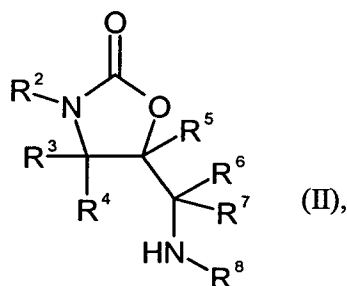
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch

sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann 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.

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

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

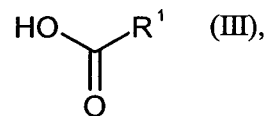
10 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



15

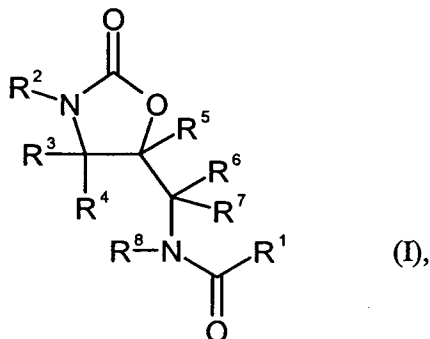
in welcher

der Rest  $R^1$  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)

20

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

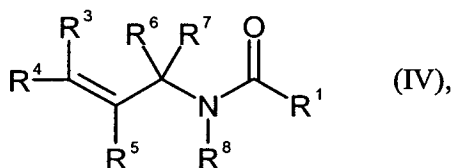


in welcher

5 die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

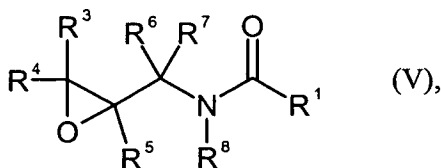
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



10 in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



15 in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  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)

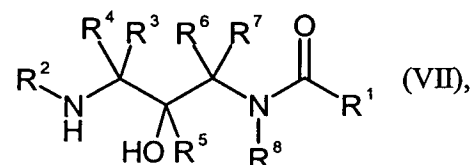


5

in welcher

der Rest  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



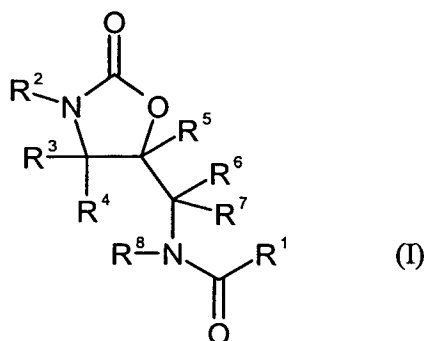
in welcher

10

die Reste  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



15

in welcher

die Reste  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass R<sup>2</sup> 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 Sulfon, 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 Cyanogruppe 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 dieser 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, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

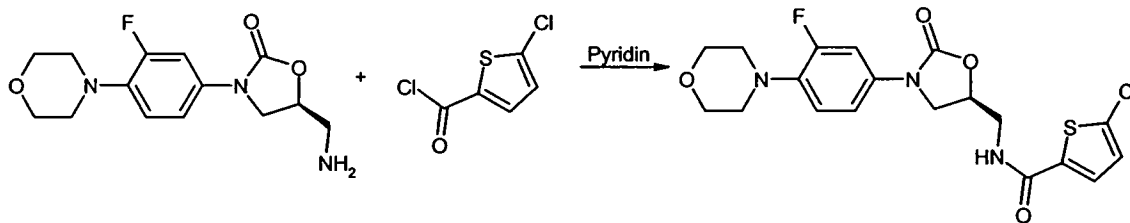
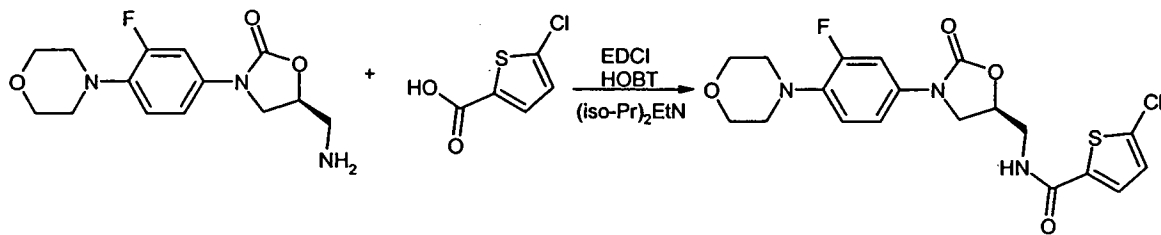
und/oder

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.

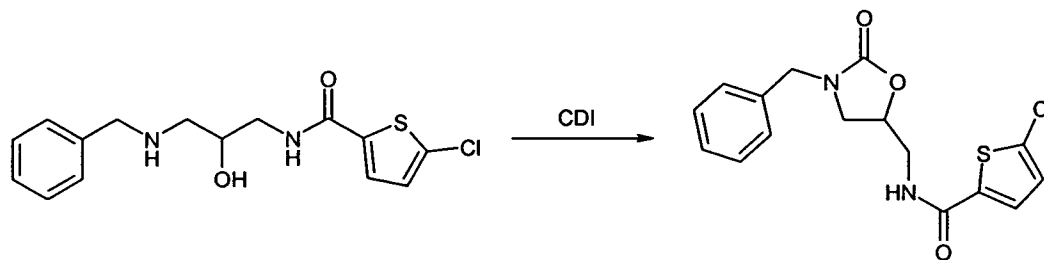
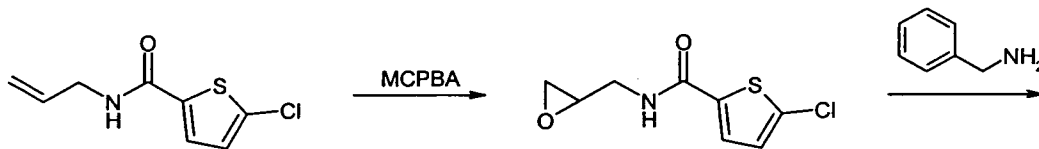
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



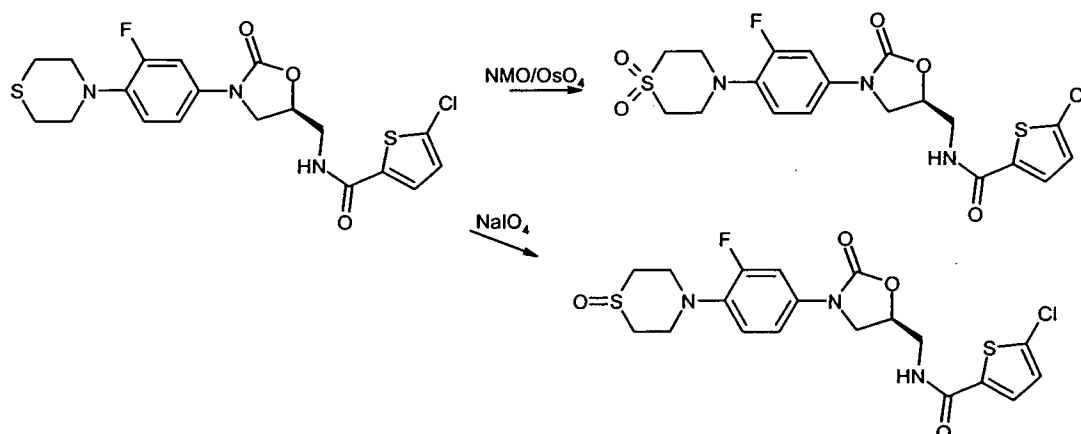
[A]



[B]



- 5 Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



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, 5 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.

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

10 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 • H<sub>2</sub>O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören 15 bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithiumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

20 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.

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

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden 25 (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

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.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

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 97/10223.

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

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

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 98/01446; WO 93/23384; WO 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.

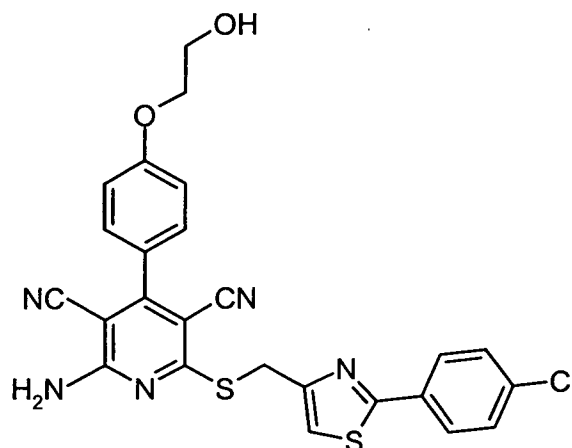
Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien geeignet.

Geeignete Antiarrhythmika der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise sind Antiarrhythmika der Klasse I, II, III und IV. Als geeigneter Kombinationswirkstoff der Antiarrhythmika mit Klasse I-Wirkung sei beispielhaft genannt: Propafenon. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse II-Wirkung seien beispielhaft genannt:  $\beta$ -Adrenorezeptor Antagonisten wie Atenolol, Timolol, Metoprolol, Acebutolol, Propranolol, Oxprenolol, Bupranolol, Carteolol, Celiprolol, Mepindolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse III-Wirkung seien beispielhaft genannt: Sotalol, Amiodaron, Dofetilid, Azimilid, Ibutilid. Als geeignete Kombinationswirkstoffe der Antiarrhythmika mit Klasse IV-Wirkung seien beispielhaft genannt: Calcium-Kanalblocker wie Verapamil, Gallopamil, Diltiazem.

Darüber hinaus sind geeignete Kombinationswirkstoffe B) antiarrhythmisch wirksame Substanzen, die nicht dieser Klassifizierung entsprechen, insbesondere Adenosin A1 Agonisten, beispielsweise

die Adenosin analogen A1 Agonisten wie Tecadenoson und Selodenoson (Trial to Evaluate the Management of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia During an Electrophysiology Study With Tecadenoson, K. A. Ellenbogen et al. for the TEMPEST Study Group, *Circulation* **2005**, *111*, 3202-3208; L. Yan et al., Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, November **2003**, Vol. 8, No. 2, Pages 537-576).  
 5 Besonders bevorzugt sind die oral verfügbaren nicht Adenosin analogen Substanzen, die beschrieben sind in WO 02/25210, WO 02/070520, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 02/079196, WO 02/079195, WO 03/008384 und WO 03/053441, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Ganz besonders bevorzugt ist 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-  
 10 1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril (WO 03/053441, Beispiel 6) der Formel

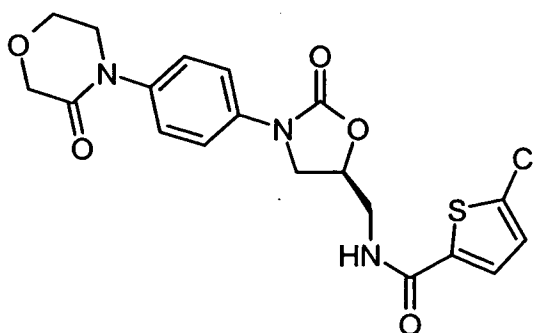


und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

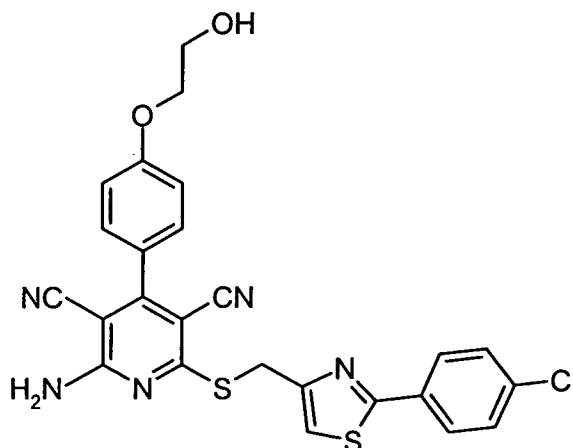
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Kombination

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



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze und

- B) die Verbindung 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



5

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

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

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

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

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.

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.

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

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen@.

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

Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

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

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

## Beispiele

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

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

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

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  $IC_{50}$ -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 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

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

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

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

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

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



### a.2) Bestimmung der Selektivität

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

### a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

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

### b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

#### b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne 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 aufgerauten 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:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

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

### **b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)**

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)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert.

5 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  $-12^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und zur Standardisierung der Thromben-

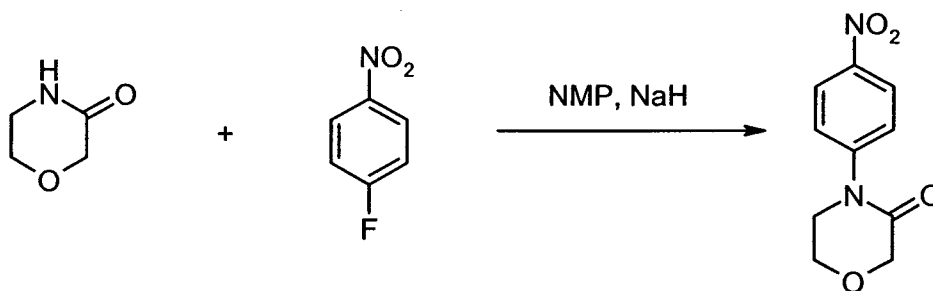
10 gröÙe gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

**B Herstellungbeispiele****Ausgangsverbindungen**

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 7,61 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH)

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

5 Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

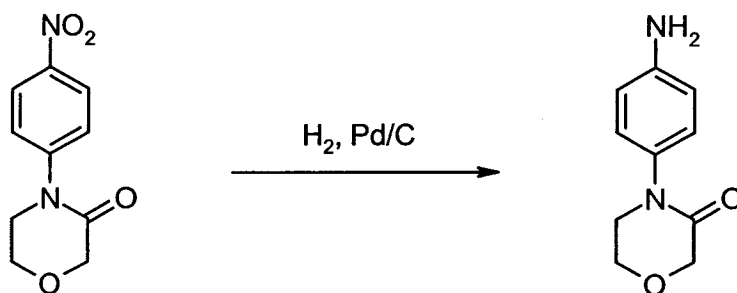
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

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

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



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.

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

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,27 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 6,68 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,71 Hz, CHCH)

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

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

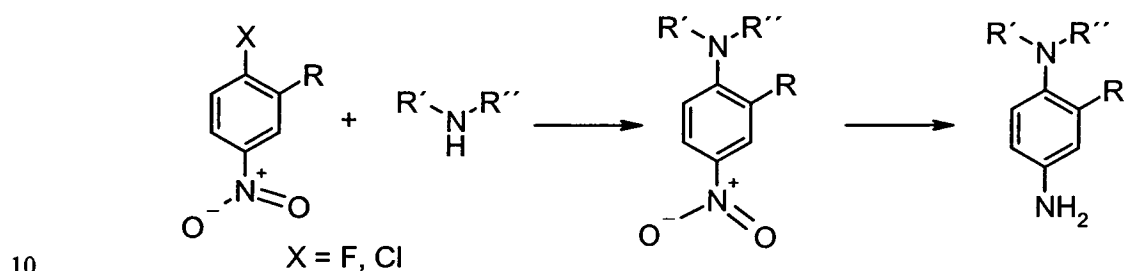
4-(N-Piperidonyl)anilin

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

5 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**



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingengt. Fällt im  
 15 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.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder  
 20 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.