

- 7 -

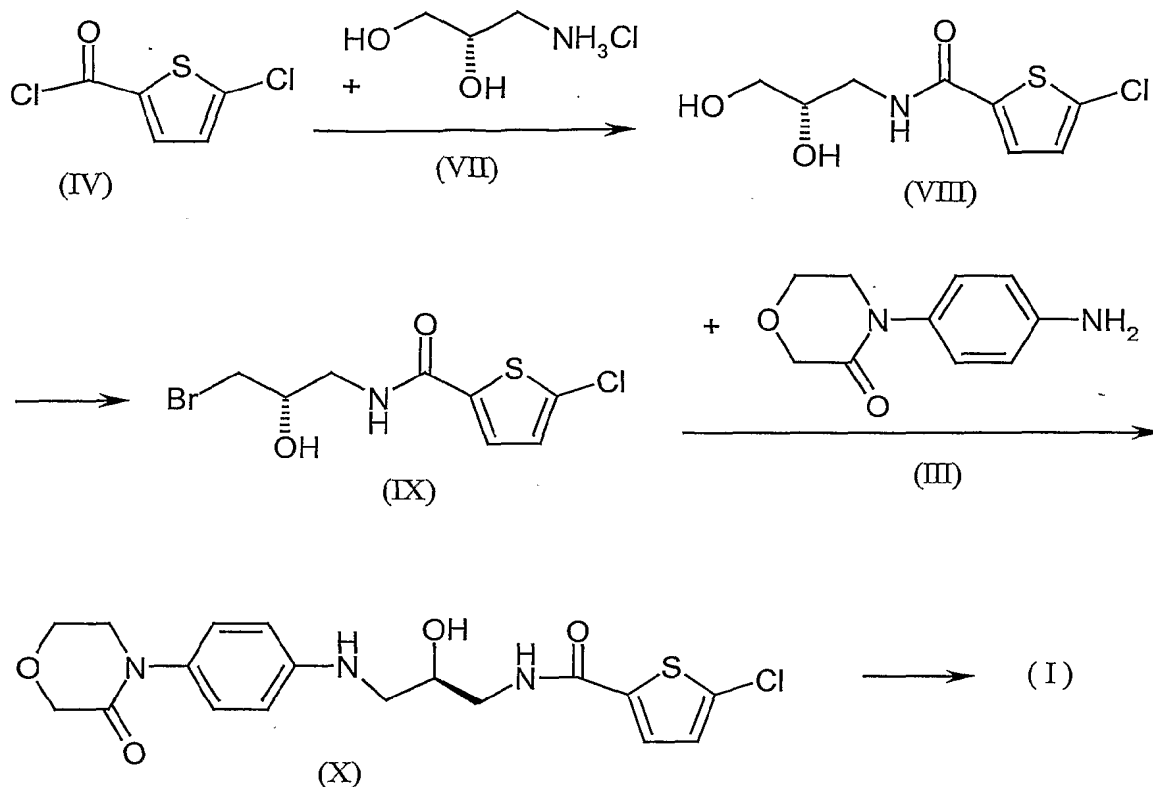
Im fünften Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-morpholin-}4\text{-yl)-phenylamino}]\text{-propyl}\}$ -amid (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent zu 5-Chlor- $N\text{-}(\{(5S)\text{-}2\text{-oxo-}3\text{-}[4\text{-}(3\text{-oxo-}4\text{-morpholinyl)-phen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

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

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 zutropft. 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

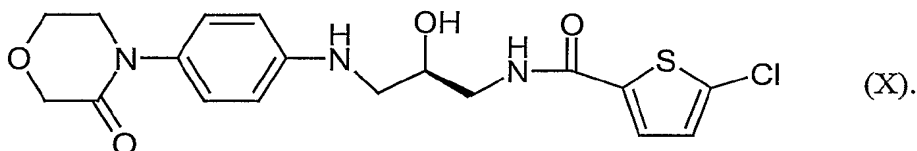
in einem fünften Schritt mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.
2. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) 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 -

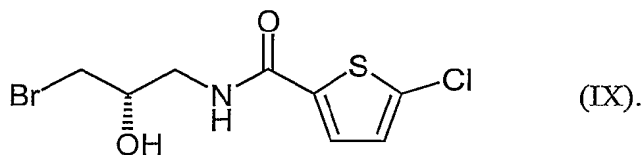
4. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3\text{-oxo-morpholin-4-yl})\text{-phenylamino}]\text{-propyl}\}$ -amid (X), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(S)\text{-}3\text{-brom-2-hydroxy-propyl}\}$ -amid (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) umsetzt.
5. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-*N*- $\{(S)\text{-}2\text{-oxo-3-[4-(3\text{-oxo-4-morpholinyl})\text{-phenyl}]\text{-1,3-oxazolidin-5-yl}\}$ -methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3\text{-oxo-morpholin-4-yl})\text{-phenylamino}]\text{-propyl}\}$ -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- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3\text{-oxo-morpholin-4-yl})\text{-phenylamino}]\text{-propyl}\}$ -amid (X) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(S)\text{-}3\text{-brom-2-hydroxy-propyl}\}$ -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 (2*S*)-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

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D333/44		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	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		
^o 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 ^a	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

Internationales 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 Patentklassifikation⁷: 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 μm , insbesondere zwischen 1 und 8 μm sowie X_{90} (90 %-Anteil) kleiner 20 μm , insbesondere kleiner 15 μm .

Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der
5 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
10 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-
15 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
20 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
30 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, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, 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, Natriumglykolat 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 Freisetzungsraten 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, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.
- 20

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 Hartgelatine-kapseln, 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) freisetzende Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tabletten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind schnellfreisetzende Tabletten insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungs-
15 setzungsmethode 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[®] 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-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 [®] , 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 [®] , 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 [®] , FMC)	15.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	15.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 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[®]) 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 [®] 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				
Tablette A								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24) _{norm}	[kg·h/L]	0,464	0,770	1,11	0,735	1,55	0,782	0,325
C _{max}	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C _{max, norm}	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C _{max}	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t _{max}	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
Tablette B								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24) _{norm}	[kg·h/L]	0,938	1,01	1,24	1,06	1,16	1,06	0,159
C _{max}	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C _{max, norm}	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C _{max}	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t _{max}	[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-({(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.



(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.⁷: **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 μm , insbesondere zwischen 1 und 8 μm sowie X_{90} (90 %-Anteil) kleiner 20 μm , insbesondere kleiner 15 μm .

[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-Blockcopolymeren (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 Freisetzungsraten 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 Hartgelatinekapseln, 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 Hartgelatinekapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzende Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tabletten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind schnellfreisetzende Tabletten insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungsverfahren 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 [®] , 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 [®] , 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 [®] , FMC)	15.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	15.0 mg
Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 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[®]) 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 [®] 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 Tablettenzusammensetzung, -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				
Tablette A								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24)_{norm}	[kg·h/L]	0,464	0,770	1,11	0,735	1,55	0,782	0,325
C _{max}	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C _{max, norm}	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C _{max}	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t _{max}	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
Tablette B								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24)_{norm}	[kg·h/L]	0,938	1,01	1,24	1,06	1,16	1,06	0,159
C _{max}	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C _{max, norm}	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C _{max}	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t _{max}	[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
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, NL,
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 RIVAROXABAN HAVING MODIFIED RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN ENTHALTEND RIVAROXABAN 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-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid enthaltende pharmazeutische 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.

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 Freisetzung“ verwendet. Diese sind vom Umfang der vorliegenden Erfindung ebenfalls mit umfasst.
15

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 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.
25

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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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- 30 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 μm , insbesondere kleiner 8 μm ; sowie einen X_{90} -Wert (90 %-Anteil) kleiner 20 μm , insbesondere kleiner 15 μm .

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 kleinformigen 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-Klebmittel 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-
 15 system als auch beim Zweikammersystem aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material. Solche Hüllmaterialien sind im Prinzip bekannt und beispielsweise beschrieben in der EP-B1-1 024 793, Seite 3-4, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme 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[®] (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[®] 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,
- 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.

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 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 gemischt und granuliert werden, die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und granuliert werden und anschließend beide Granulate auf einer Zweischichttablettenpresse 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.

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	Tabletten:	A	B	C
	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:

Zeit [min]	240	480	720	1200
Freisetzung [%]	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 Lacktrockensubstanz

** Lacktrockensubstanz

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

Zeit [min]	240	480	720	1440
Freisetzung [%]	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

Zeit [min]	240	480	720	1200
Freisetzung [%]	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 20 March 2006	Date of mailing of the international search report 04/04/2006
---	---

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 Young, A
---	---

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	<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, 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</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 & 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</p>	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

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
A61K31/5377 A61K9/20 A61K9/28

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

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

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 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 & 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 & 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
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/068456 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: 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 Leverkusen (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 Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes 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.

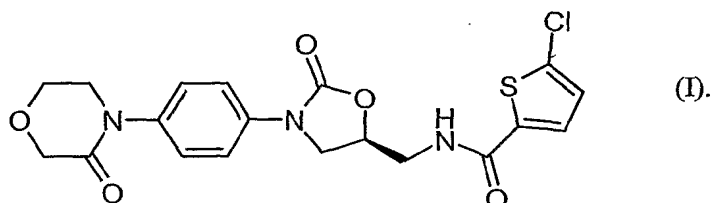
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid.

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)

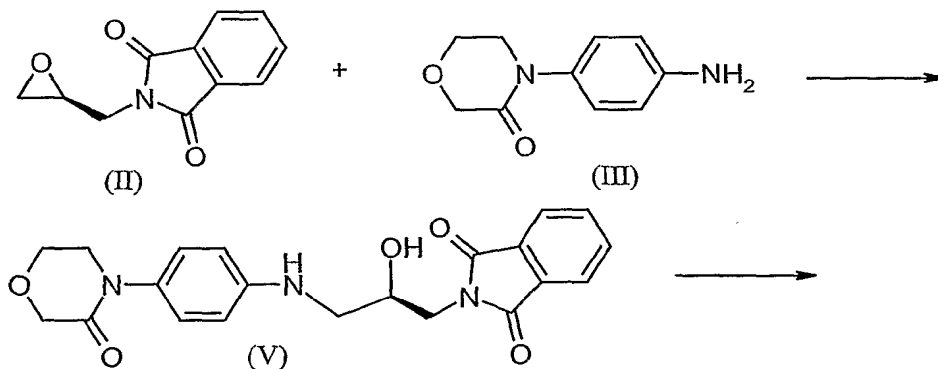


Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa und kann als

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 Throm-

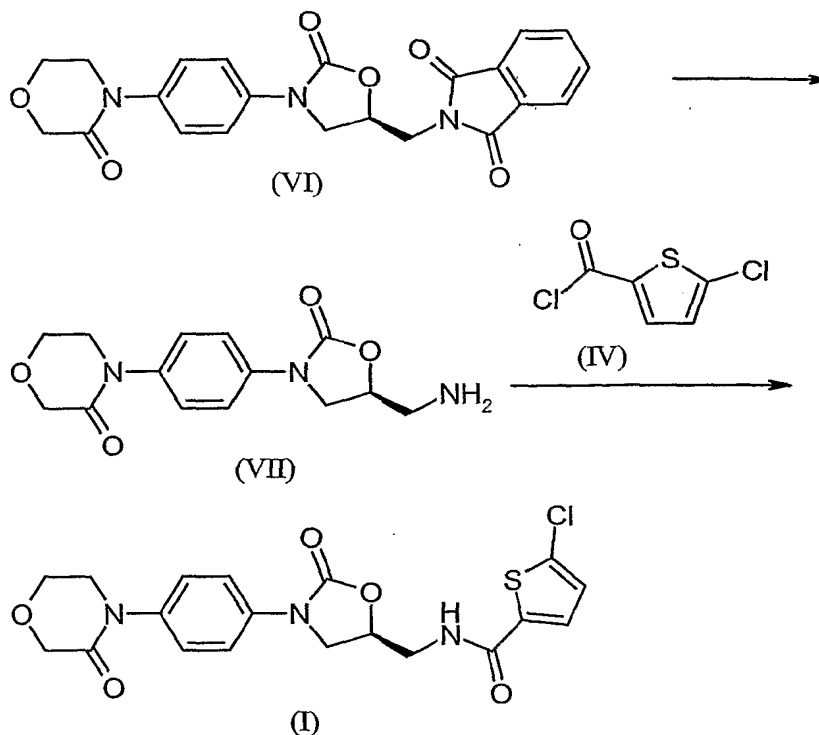
bosen eingesetzt werden.

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

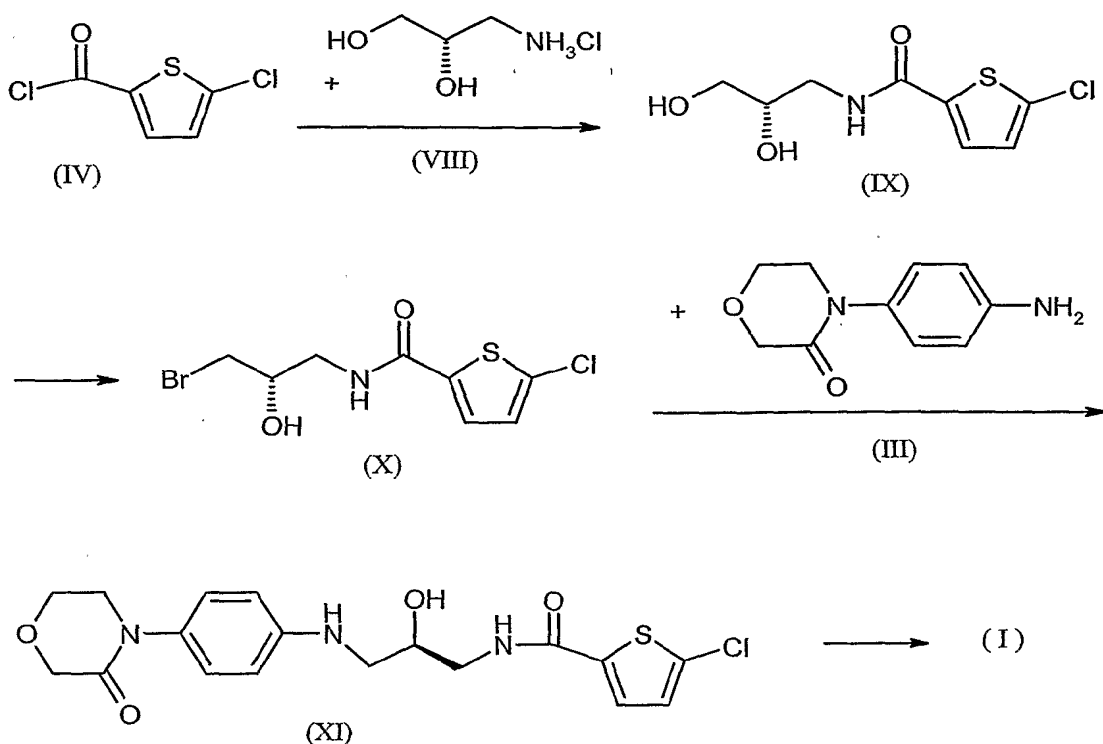
- 2. -



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

¹H NMR (300 MHz, d₆-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 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-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 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

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D409/14				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D				
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				
C. 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 (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 :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> *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 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> *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 </td> </tr> </table>			*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
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 <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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	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

^o 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			

			WO 2004060887	A	22-07-2004	DE	10300111 A1	15-07-2004
						AU	2003296728 A1	29-07-2004
WO	2004060887 A1	22-07-2004						

DE 10300111	A1	15-07-2004	AU	2003296728 A1	29-07-2004			
			WO	2004060887 A1	22-07-2004			

(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
5 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
10 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-
15 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.

20 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,
25 „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.

30 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.

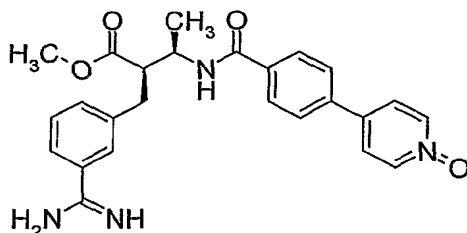
20 The once daily dose of (I) was also compared to different doses of (I) which have been administered twice daily (bid). By comparing the total daily doses administered it could also be demonstrated that after once daily administration efficacy on one hand and major bleeding, an expected side effect 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.

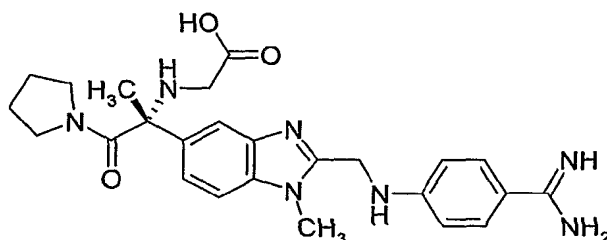
In a preferred embodiment, said packaged pharmaceutical composition, comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container further containing instructions for administering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

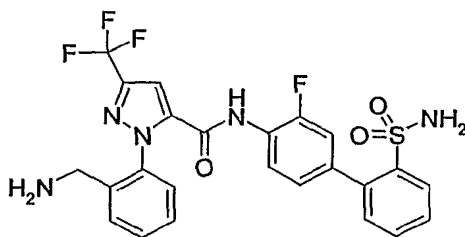


- **BIBT-986 (prodrug: BIBT-1011)** [American Chemical Society - 226th National Meeting, New York City, NY, USA, **2003**]

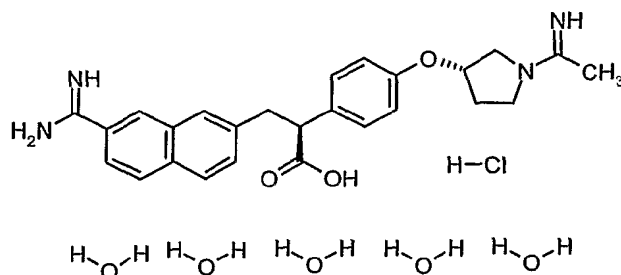


- **DPC-602** [J.R. Pruitt *et al. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298-5313]

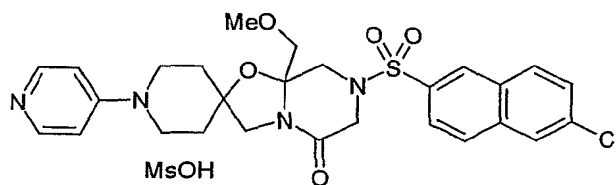
- 6 -



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

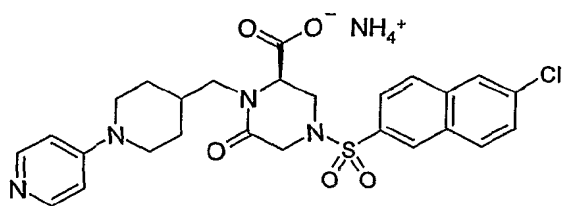


- **DU-176b** [Y. Morishima *et al. Blood* **2004**, *104*, 11, ASH 2004 (Abst 1862); T. Fukuda *et al. Blood* **2004**, *104*, 11, ASH 2004 (Abst 1852); T. Furugohri *et al. Blood* **2004**, *104*, 11, ASH 2004 (Abst 1851)]
- **813893** [Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase **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]

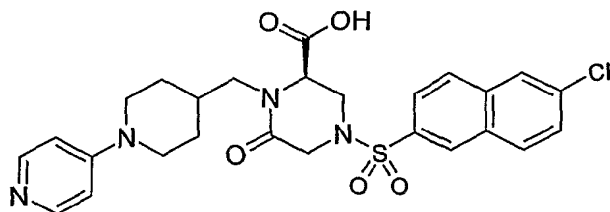


- **M-55555** [H. Nishida *et al.* 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept **2000**, Abst PA-125]

- 7 -

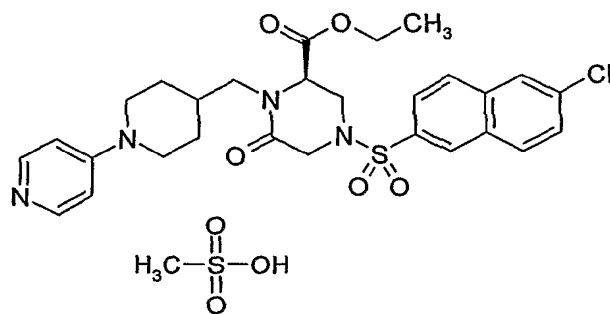


- **M-55551** [H. Nishida *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1187-1194]

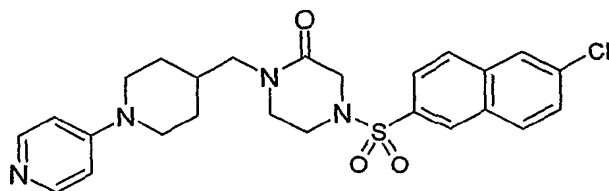


- **M-55190** [H. Nishida *et al. 16th Int Symp Med Chem, Bologna*, 18-22 Sept **2000**, Abst PA-125]

5

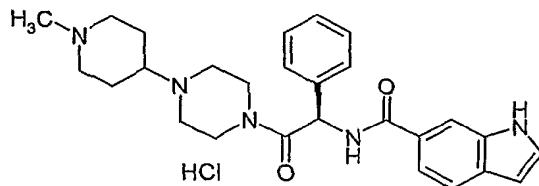


- **M-55113** [H. Nishida *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1237-1244]



- **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 ≥ 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/m².

- 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/m².

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.

Table 1-1: Incidence rate of primary efficacy endpoint and its individual components (PP population)				
	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.

Table 1- 2: Incidence rates of post-operative bleeding events (safety population)				
	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 ----- -/--	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>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 21 April 2006	Date of mailing of the international search report 04/05/2006
--	--

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 Paul Soto, R
---	--

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 & 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> <p style="text-align: center;">-----</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 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</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
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).

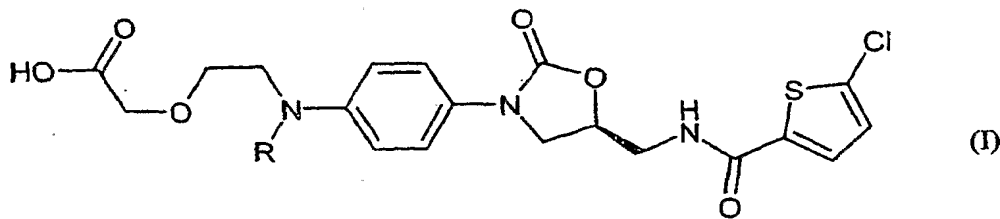
Veröffentlicht:

— 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].

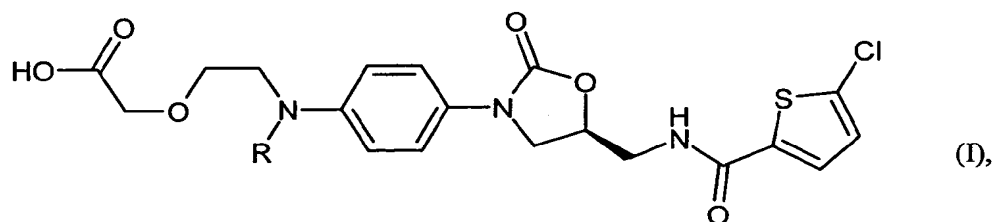
In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibition von Faktor Xa. Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor 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, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei

Benzoyl und Heteroaroyl ihrerseits mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-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:

(C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-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.

(C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-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.

(C₁-C₆)-Alkanoyl [(C₁-C₆)-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.

(C₁-C₆)-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-(C₁-C₆)-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-(C₁-C₆)-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-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl und Mono-(C₁-C₄)-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-(C₁-C₆)-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.

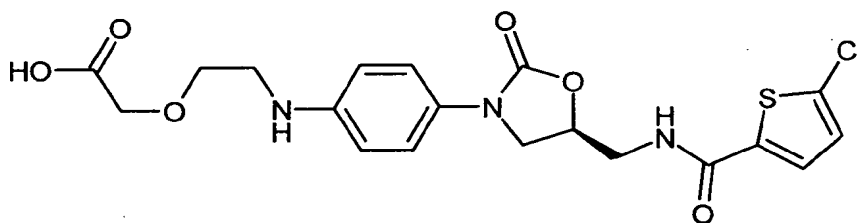
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

- R für Mono-(C₁-C₄)-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.

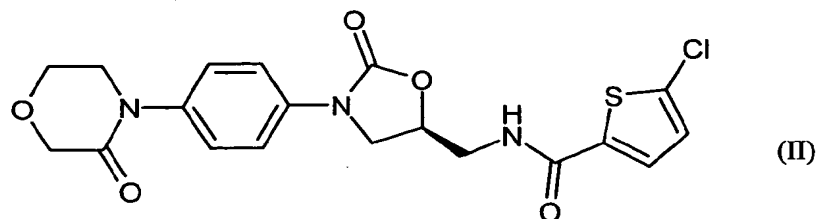
Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung gemäß Formel (I) mit folgender Struktur:



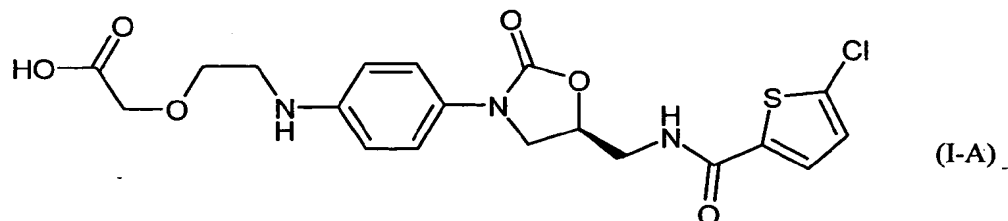
15

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)



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.

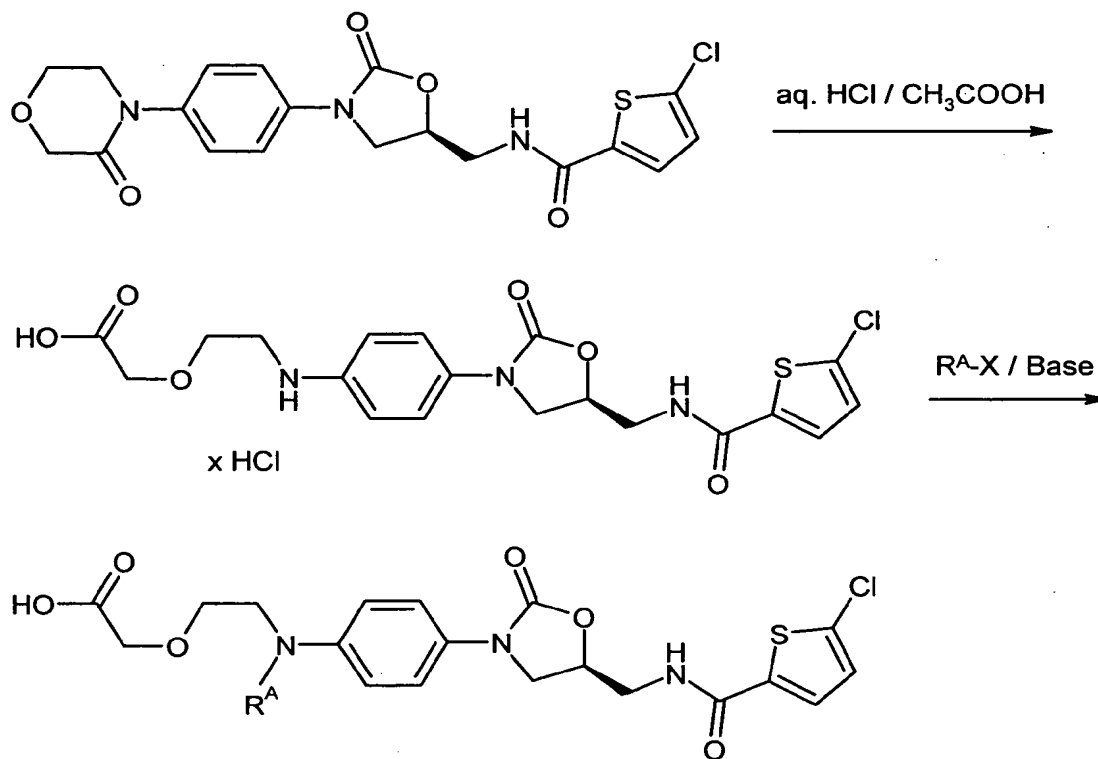
Der Verfahrensschritt (I-A) + (III) bzw. (IV) \rightarrow (I) kann vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Hierfür eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Dazu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalihydrogencarbonate 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[®]) 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-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, 5 periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die Substanzen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, 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 Gerinnung (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 erfindungsgemäßen 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 Koagulation *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; β -Adrenozeptor-Antagonisten; α -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 Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile
30 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 _t	Retentionszeit

HPLC-Methode:

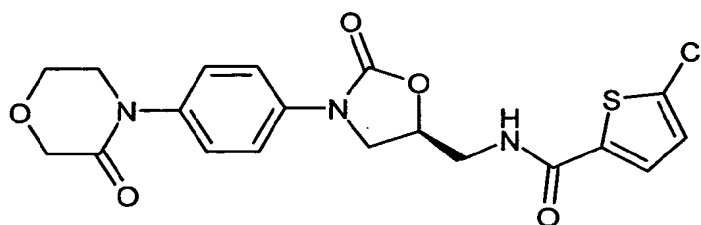
- 5 Hochdruckflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor und Datenauswertesystem; Säule: Cosmosil 5C18-AR-II 5 µm, 25 cm x 4.6 mm; Eluent A: 1.36 g Kaliumdihydrogenphosphat in Wasser zu 1 Liter auffüllen und mit ortho-Phosphorsäure (85%-ig) auf pH 2.1 einstellen; Eluent B: 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; Injektionsvolumen: 5.0 µl (Prüflösung: 25 mg Probe in 50 ml Acetonitril).
- 10

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 → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.
- 15

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

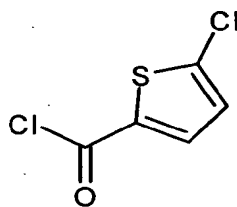


5

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

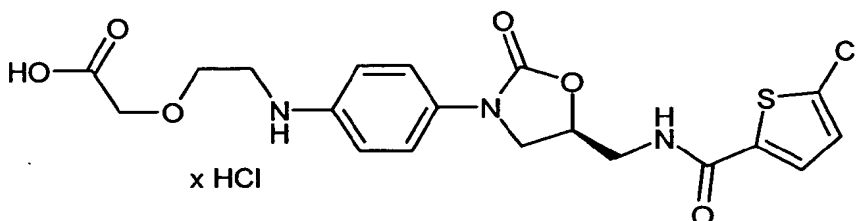


10

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.

10

Ausbeute: 43 g (76% d. Th.)

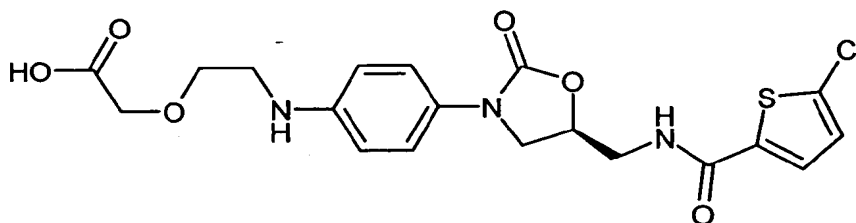
15 HPLC: $R_t = 12.74$ min;

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

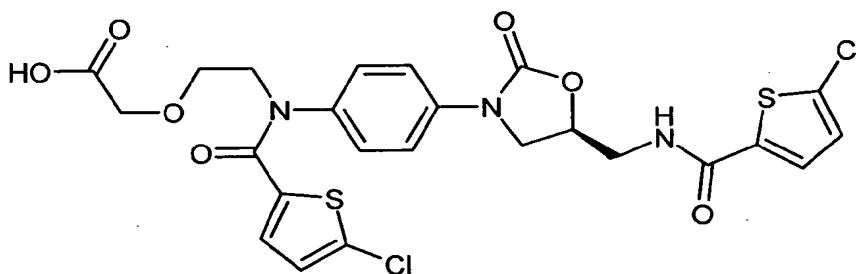
2-({4-[(5S)-5-({[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-amino)ethoxy]essigsäure



- 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



- 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-
- 15
- 20
- filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 145 mg (81% d. Th.)

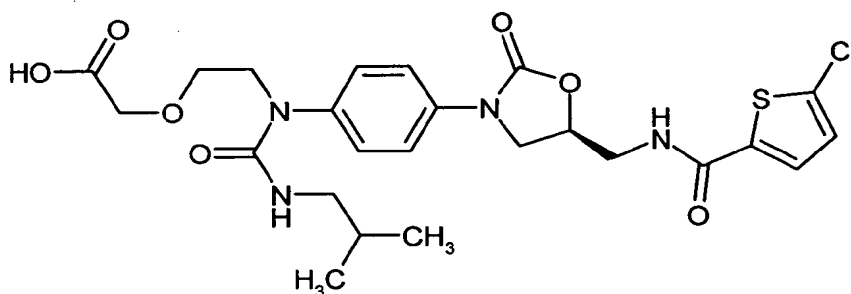
HPLC: $R_t = 25.93$ min;

MS (ESI): $m/z = 598$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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 μl (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, 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 IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC₅₀-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
20 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 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 Prüfsubstanzen werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanzen verglichen und daraus die IC₅₀-
25 Werte berechnet.

Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [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 CaCl₂, 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® und Chromozym Plasmin®; 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
IC₅₀-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® 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
KH₂PO₄ 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 H₂O 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:

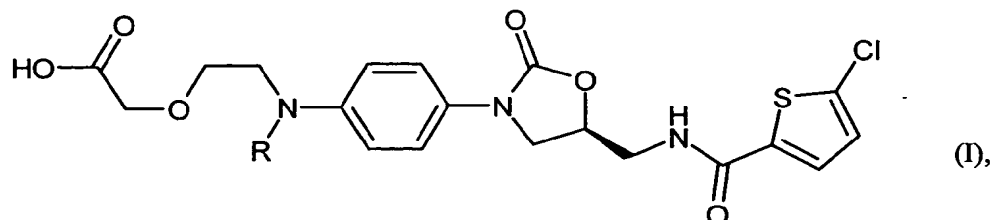
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

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, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei Benzoyl und Heteroaroyl ihrerseits mit Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

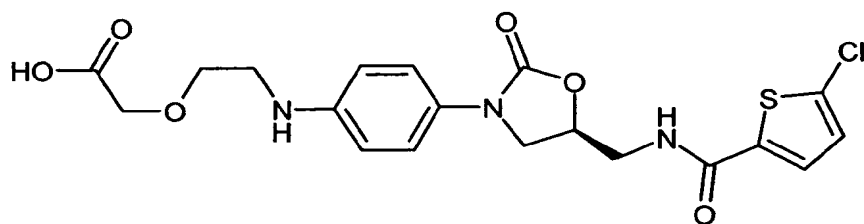
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 10 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R für Wasserstoff, Isobutylaminocarbonyl oder 5-Chlor-2-thienylcarbonyl steht,

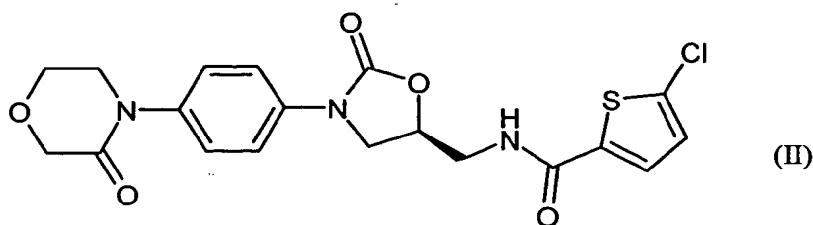
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 mit folgender Struktur:

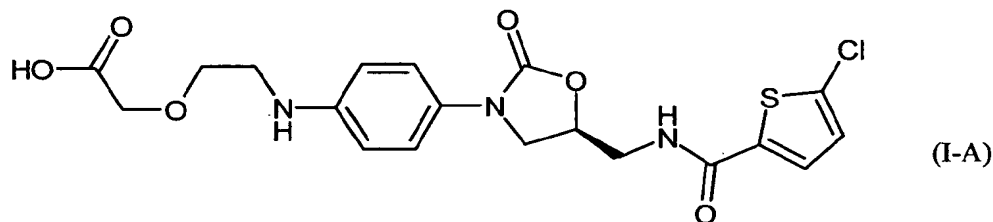


- 15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

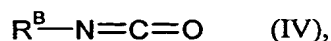
R^A für (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl, Benzoyl oder Heteroaroyl steht, wobei

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

Recherchiertes 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).

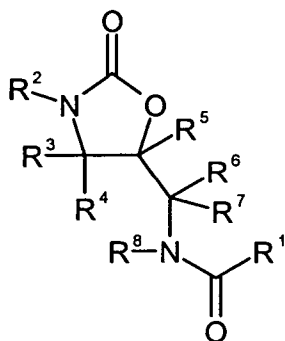
Veröffentlicht:

— 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 betitelte 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.

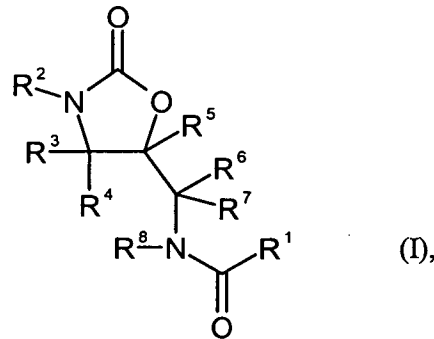
Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

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
10 Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

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

15 R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

20 worin

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen;

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

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

5 A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

10 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

15 der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- oder für eine kovalente Bindung steht;

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; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxy-methyloxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

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

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

15 und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

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

wobei

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

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 worin

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

R² 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 (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder
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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

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; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxy-methyloxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

20 und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

25 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

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 (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-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, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

5 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

15 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

20 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

25 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

R¹ für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

5 R² 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, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl stehen

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

worin

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R² für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

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;

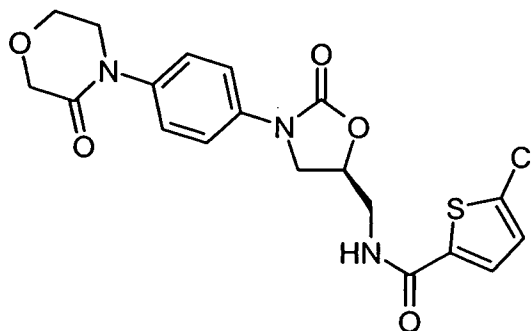
10 wobei

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,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ 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 (C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

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 (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder

Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

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

(C₂-C₆)-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 (C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

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-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

25 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

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

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

(C₁-C₆)-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. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

10 (C₆-C₁₄)-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. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

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

(C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft
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. (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl.

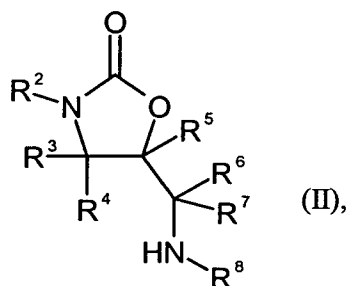
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch

sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

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

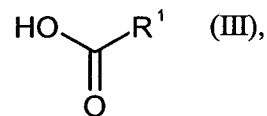
10 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



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

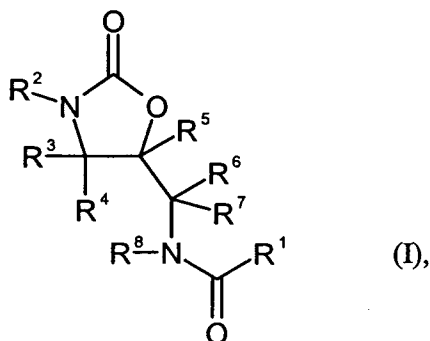
in welcher

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)

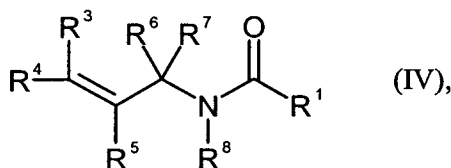


in welcher

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

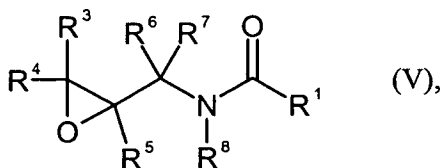
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



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)

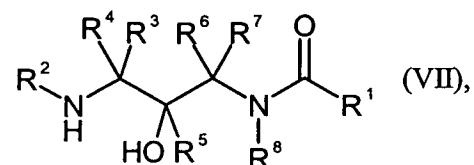


5

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



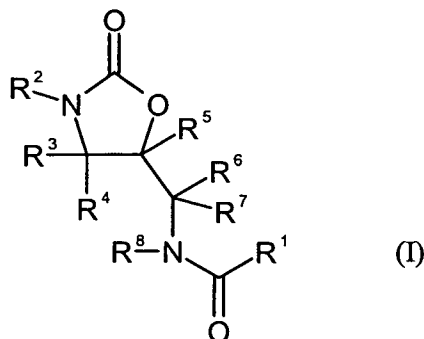
in welcher

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 R² einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden 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

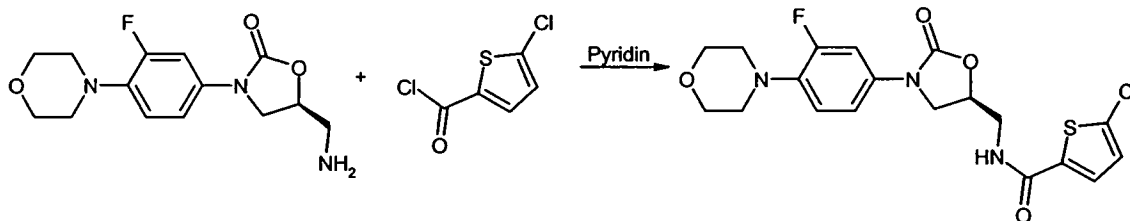
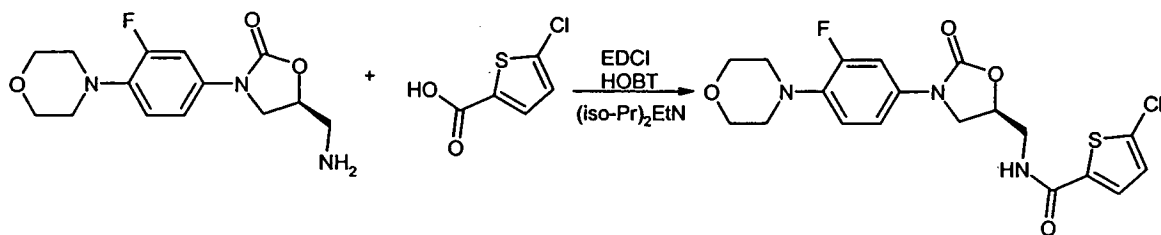
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

und/oder

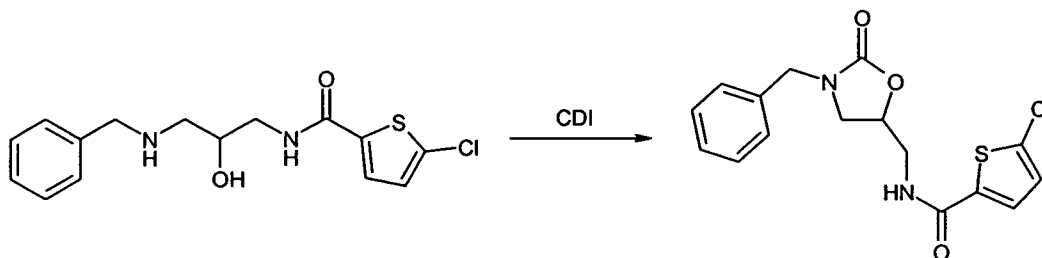
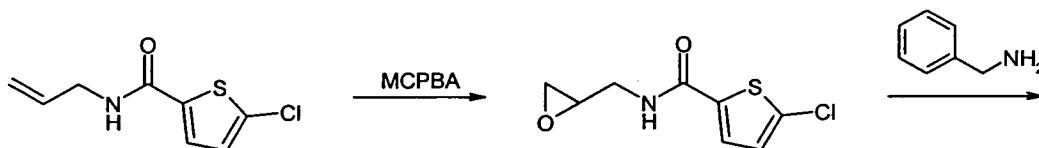
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

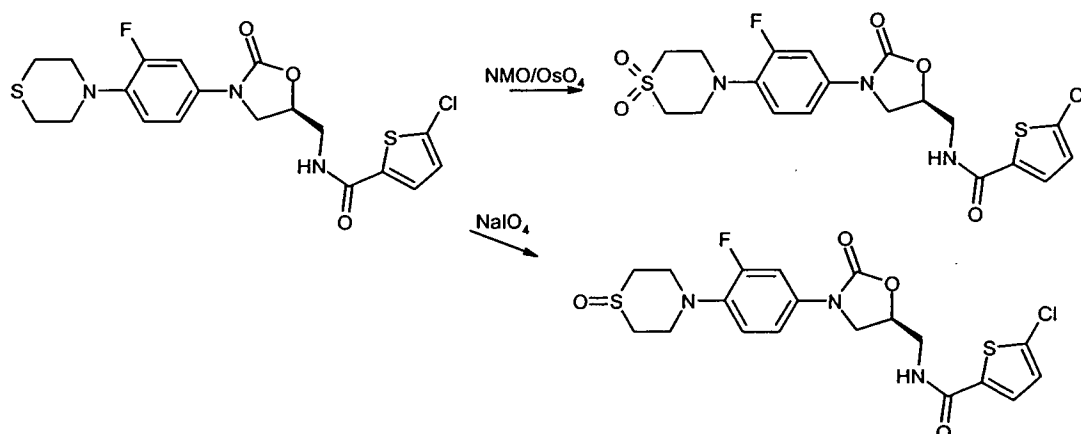
[A]



[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 • H₂O 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.

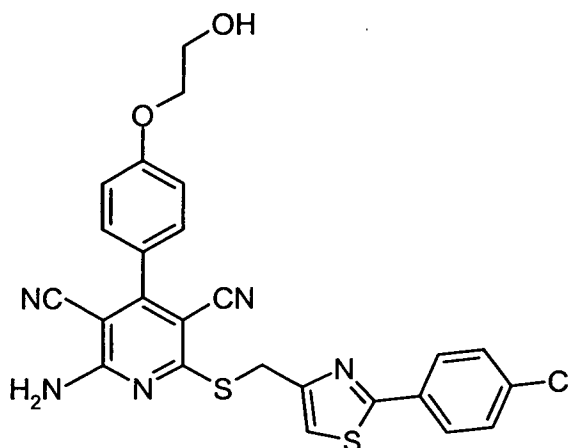
Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

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: β -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

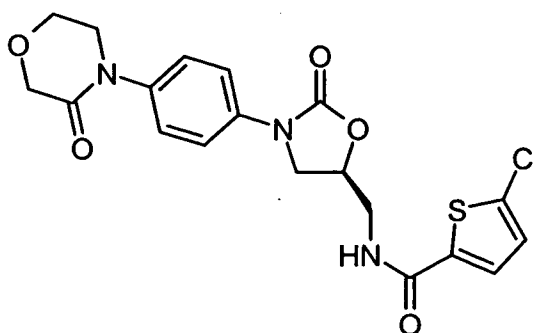


und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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.

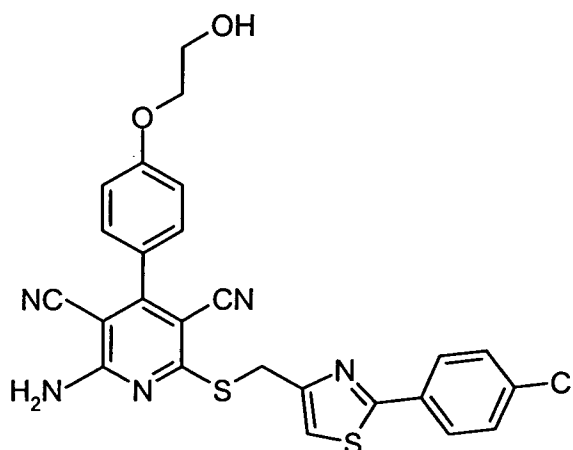
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Kombination

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.

- 15 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
5 Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch
andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die
IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC₅₀-Werten für die Inhibierung anderer
Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise
10 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
20 durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10
Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH =
8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene
25 Substrat (150 µmol/l Pefachrome[®] 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 IC₅₀-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 CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin[®] von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin[®] von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-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[®] 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 ₅₀ [mg/kg] p.o.	ED ₅₀ [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)

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°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thromben-

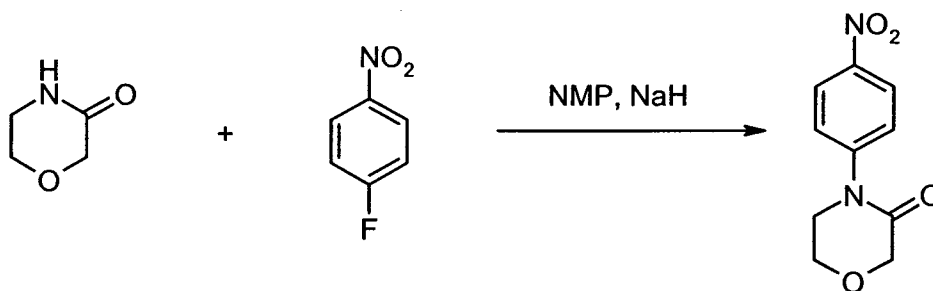
10 gröÙe gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen 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)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (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.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,86 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,08 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,49 (s, 2 H, CH_2CO), 7,61 (d, 2 H, $^3J=8,95$ Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, $^3J=8,95$ Hz, CHCH)

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

5 Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

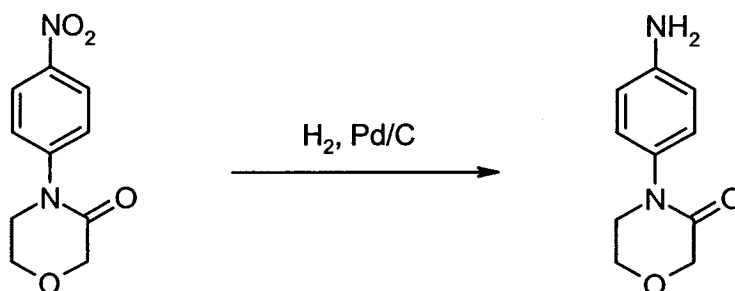
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

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

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



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.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,67 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3,99 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,27 (s, 2 H, CH_2CO), 6,68 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH)

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

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

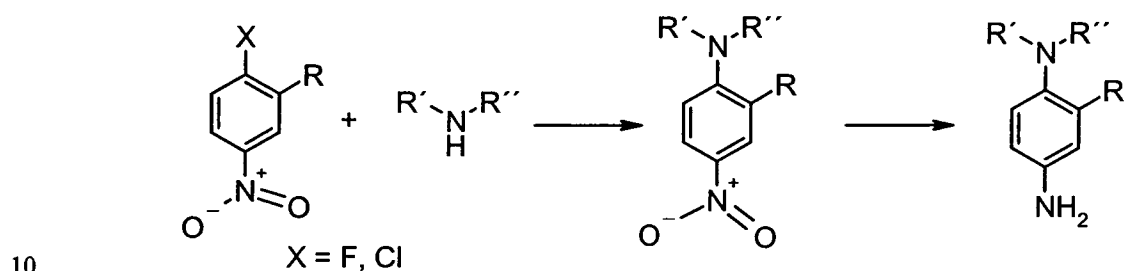
4-(N-Piperidonyl)anilin

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

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 MgSO₄ 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.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

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

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

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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

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

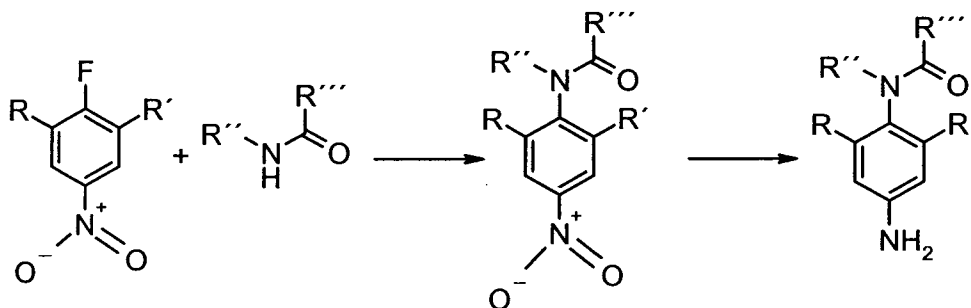
5 HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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



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

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

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das
5 Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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

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

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

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

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

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 0 350 002):

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

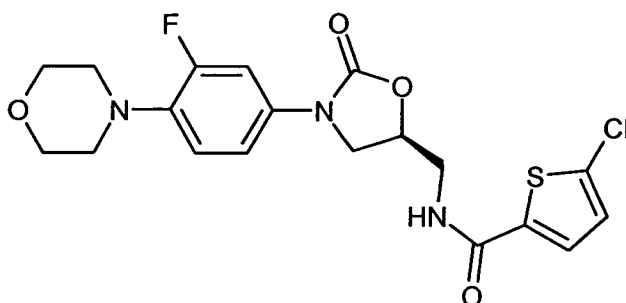
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Synthesebeispiele

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

Beispiel 1

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



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

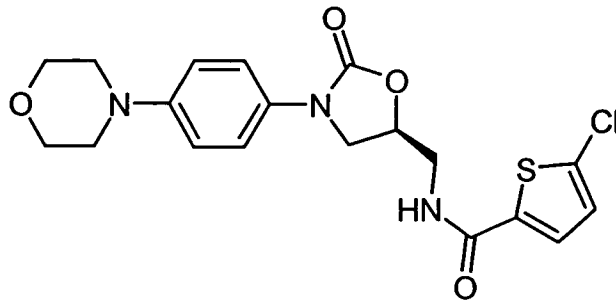
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

- 20 ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

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



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

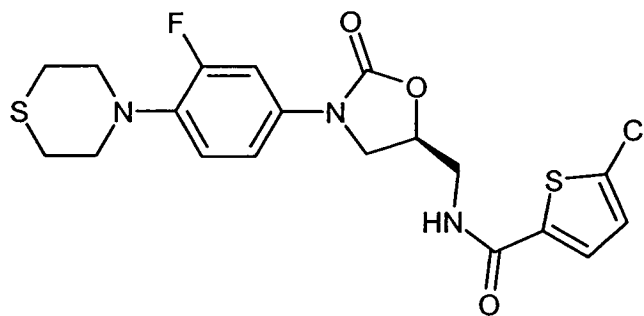
Smp.: 198°C;

5 IC₅₀-Wert = 43 nM;

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

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



10

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

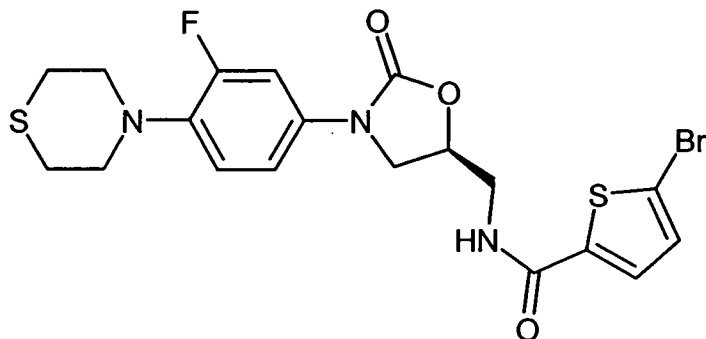
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

15 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

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

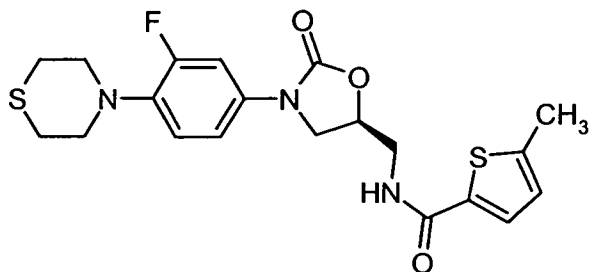


5 wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

Beispiel 5

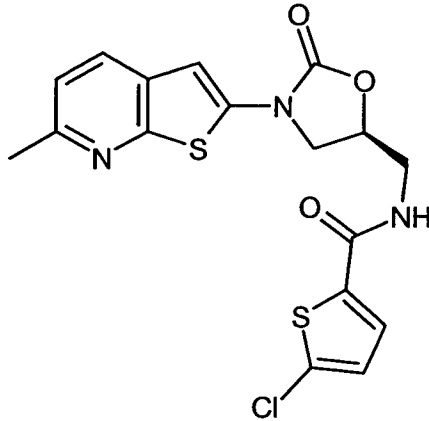
N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid



10

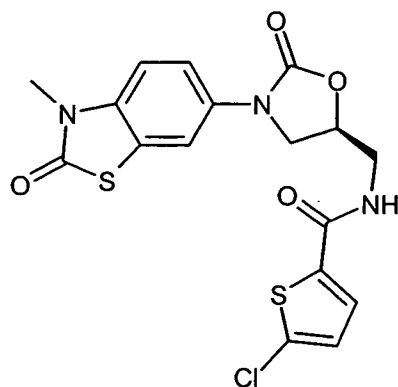
wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

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

- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

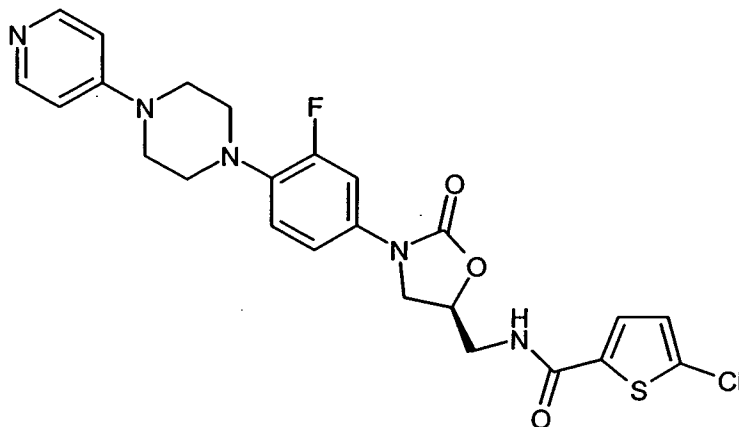
Beispiel 7**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

wird analog aus 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP 0 738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

Beispiel 8

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

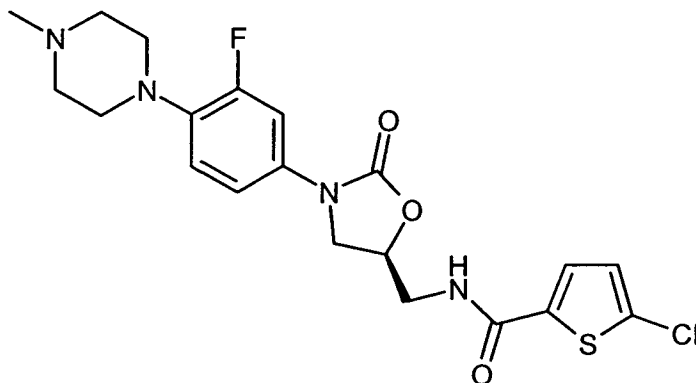


5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino] phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

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

Beispiel 9

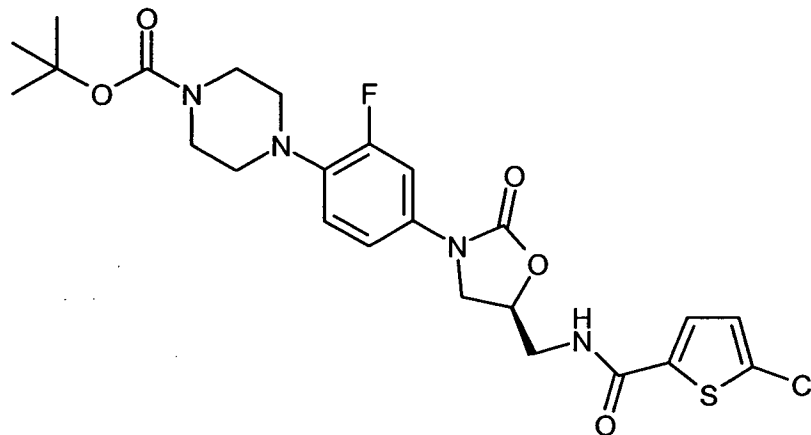
5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



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

Beispiel 10

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



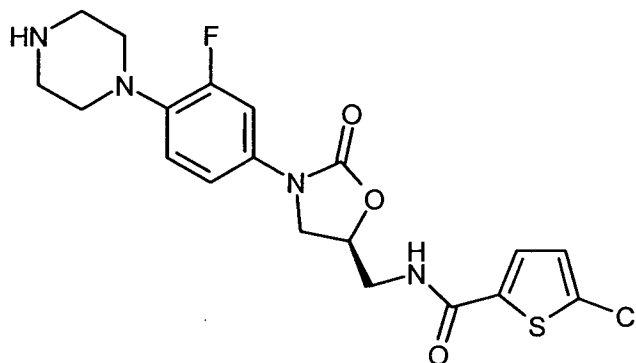
- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO 93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

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

Beispiel 11

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



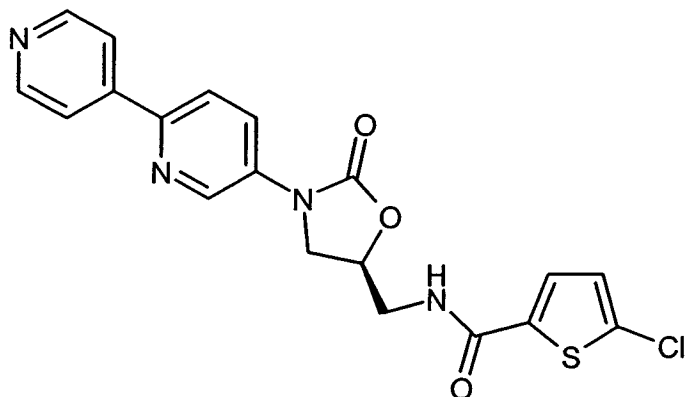
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC₅₀-Wert = 140 nM;

¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

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



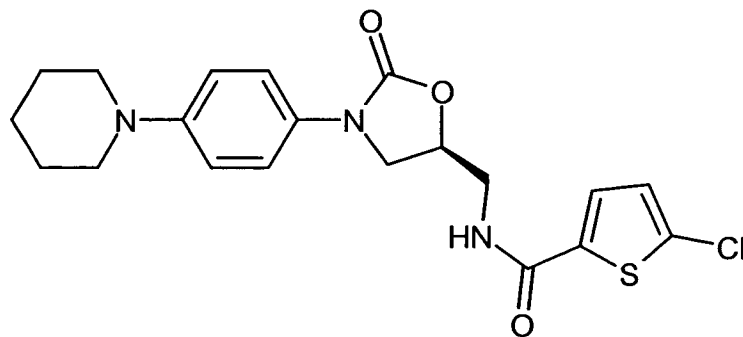
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 789 026) erhalten.

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

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

Beispiel 13

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



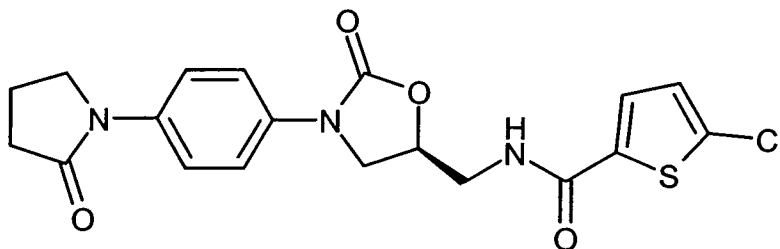
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

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

5 Smp. 205°C.

Beispiel 17

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



10 Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC₅₀= 4 nM auf (Testmethode für den IC₅₀-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

20 Smp.: 229°C;

R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

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

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

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

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

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

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

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

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g

(14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert
5 sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben
10 dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorothiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N⁺-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g
15 (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

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

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

IC₅₀=40 nM;

Smp.: 216°C;

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

Beispiel 19**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

IC₅₀=270 nM;

Smp.: 181°C;

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

10 **Beispiel 36****5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC₅₀: 1.26 μM

Beispiel 3720 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]⁺, 100), Cl₂-Muster;

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

IC₅₀: 33 nM

Beispiel 38**5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC₅₀: 2 µM

Beispiel 39**10 5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

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

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

IC₅₀: 0.84 µM

15 Beispiel 40**5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

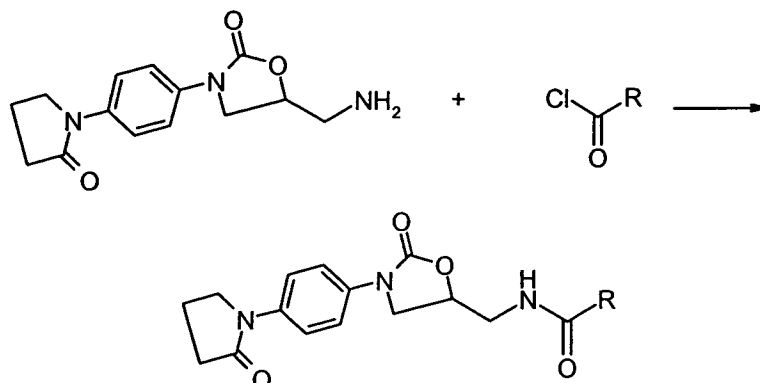
ausgehend von 4-Amino-N,N-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

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

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

IC₅₀: 90 nM

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



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

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

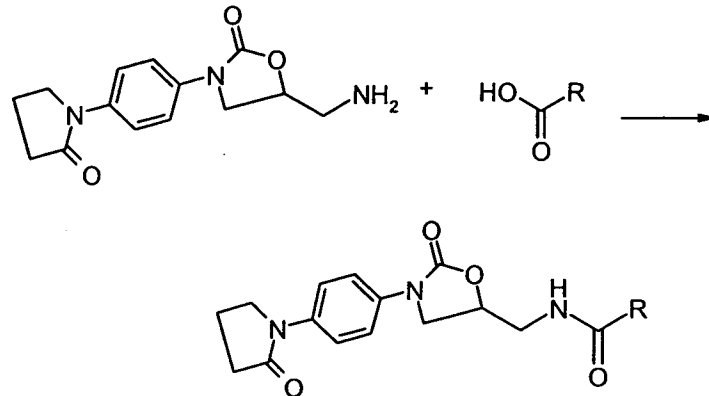
15 ***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-
 carboxamid**

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

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

IC₅₀: 1.3 μ M

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 42

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

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

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

IC₅₀: 0.16 μ M

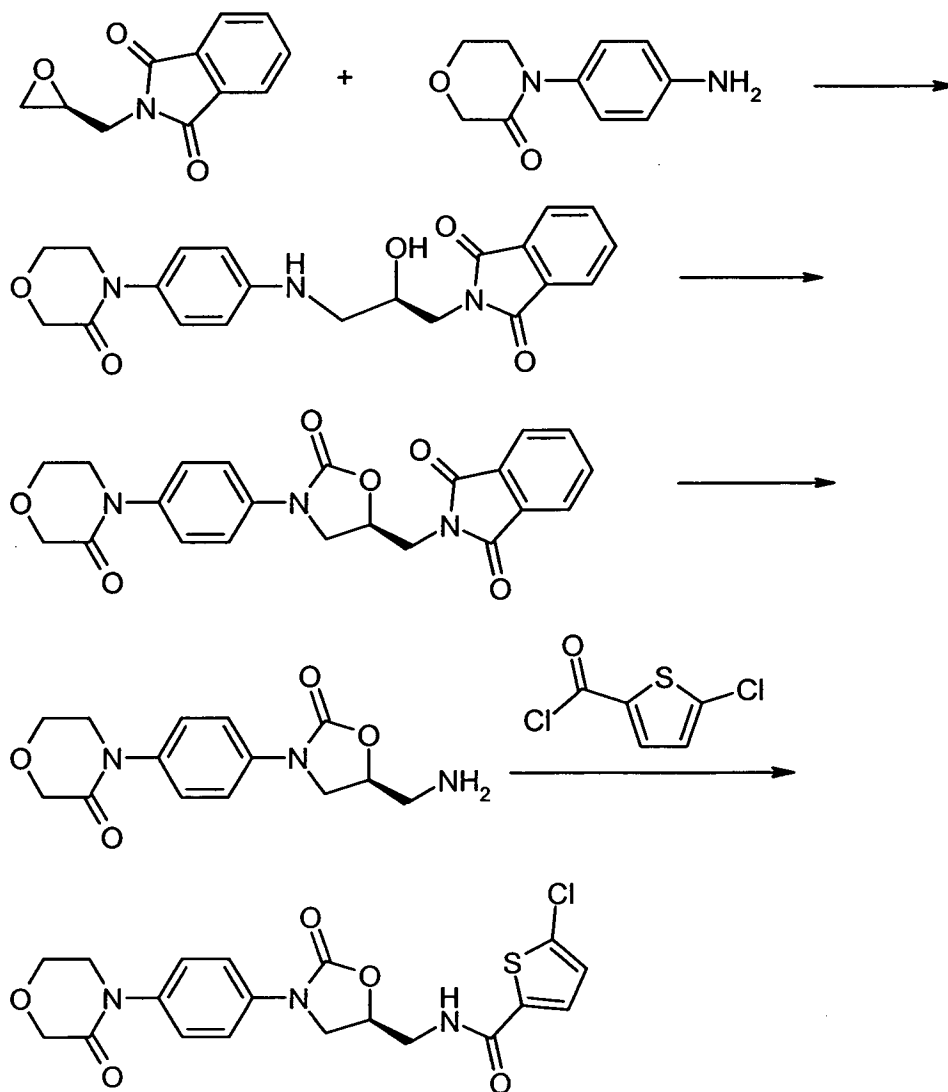
Beispiel 43**5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

IC₅₀: 0.014 μM**Beispiel 44****5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10



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

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon
5 (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-
10 [(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

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

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

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

Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für
20 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.
25 Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

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

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

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

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

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

¹H NMR (DMSO-*d*⁶, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

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

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

[α]_D²¹ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC₅₀: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 45

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

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2*M*+*H*]⁺, 100), 416 ([*M*+*H*]⁺, 66);

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

IC₅₀: 4.2 nM

Beispiel 46

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

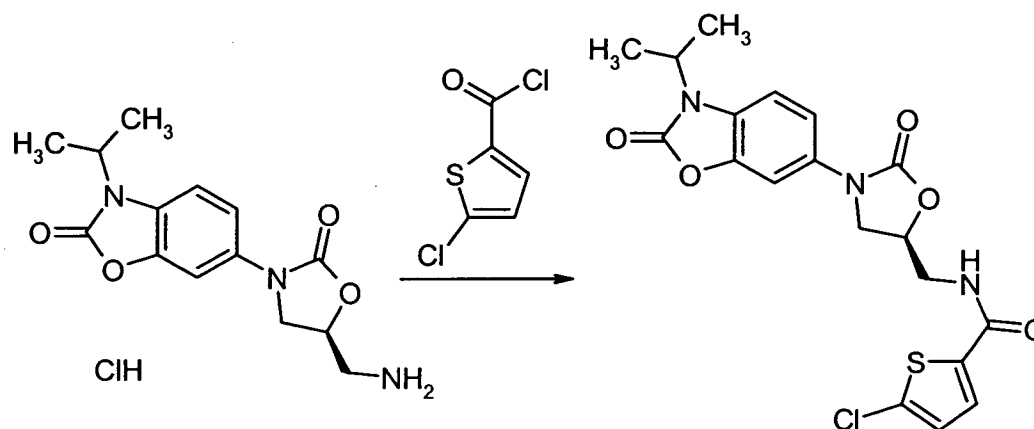
5 MS (ESI): m/z (%) = 480 ([M+H]⁺, 100, Br-Muster);

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

IC₅₀: 0.3 nM

Beispiel 47

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

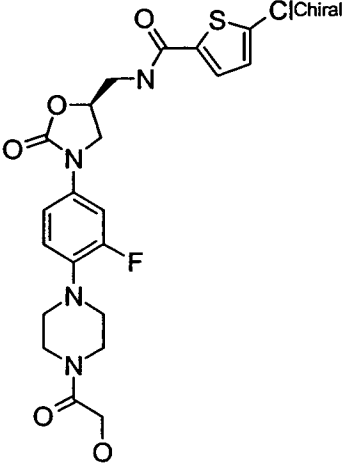
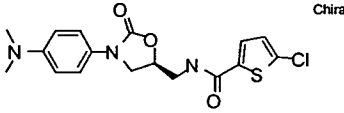
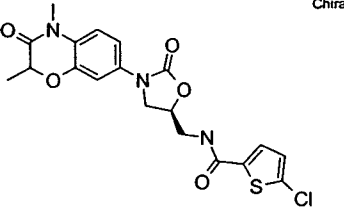
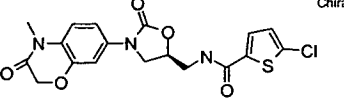
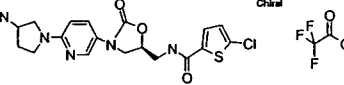
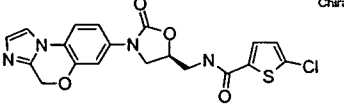


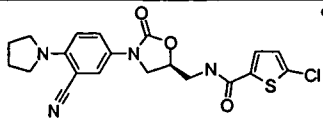
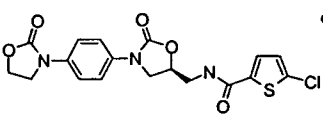
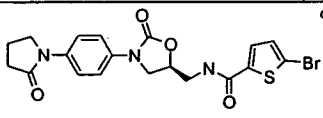
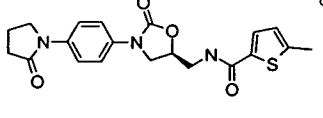
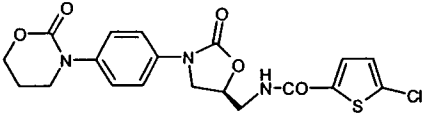
200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 0 738 726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

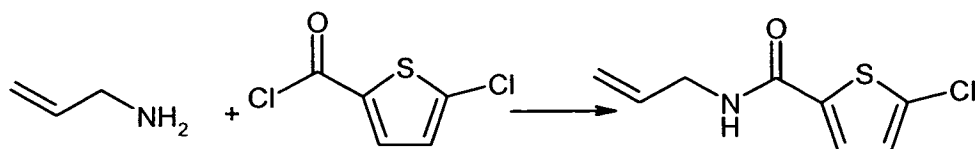
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino- benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)-oxazolidin- 2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
255		228-230	

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

Beispiel 20

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



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

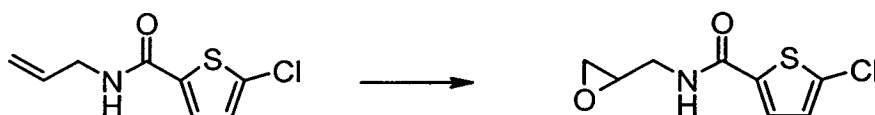
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

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

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

Beispiel 21

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



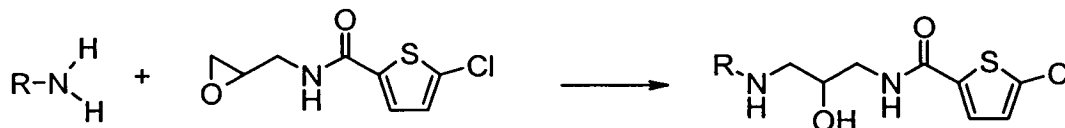
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung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

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

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

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

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

Beispiel 23

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

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

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

Beispiel 24

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

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

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

Beispiel 25

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

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

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

Beispiel 26**5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).5 **Beispiel 58*****tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbammat**Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbammat (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);10 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).**Beispiel 59*****tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl-carbammat**Ausgehend von *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenylendiamin:15 MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).**Beispiel 60*****tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbammat**Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.57 (97).

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

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

R_f (Essigester): 0.25.

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

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 311 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

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

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

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

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

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

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

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 408 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

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

Beispiel 65***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10 ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

Beispiel 66

15 **5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

20 **Beispiel 67**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

Beispiel 68

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

Beispiel 69

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

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

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

Beispiel 70

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

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

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

Beispiel 71

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 72

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 73

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 74

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

Beispiel 75

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

Beispiel 76

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

Beispiel 77

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

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

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

Beispiel 78

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

Beispiel 79

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

Beispiel 80

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

Beispiel 81

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): $rt = 2.86$ min.

Beispiel 82

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 3.10$ min.

Beispiel 83

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

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

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

Beispiel 84

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 3.39$ min.

Beispiel 85

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 2.84$ min.

Beispiel 86

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 87

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 88

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

Beispiel 90

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 3.44$ min.

Beispiel 91

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 3.48$ min.

Beispiel 91a

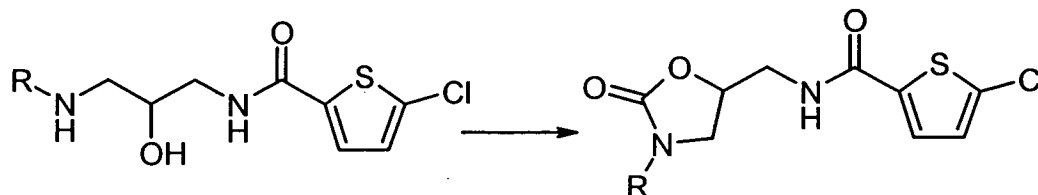
5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-{{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino}propyl]-2-thiophencarboxamid

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

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

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

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

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

Beispiel 28

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

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

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

10 **Beispiel 29**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

15 **Beispiel 30**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

20 **Beispiel 92**

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

ausgehend von Beispiel 58:

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

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

Beispiel 93

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

5 ausgehend von Beispiel 59:

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

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

Beispiel 94

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

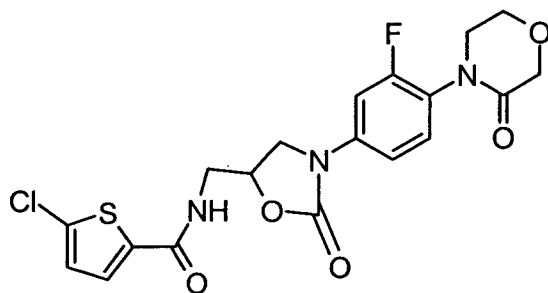
10 ausgehend von Beispiel 60:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);

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

Beispiel 95

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



260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht.

20 Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

Beispiel 96

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

ausgehend von Beispiel 62:

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

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

IC₅₀: 2 μ M

10 **Beispiel 97**

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

ausgehend von Beispiel 63:

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

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

IC₅₀: 1.4 nM

Beispiel 98

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

20 ausgehend von Beispiel 64:

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

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

IC₅₀: 50 nM

Beispiel 99

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

Beispiel 100

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

Beispiel 101

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

Beispiel 102

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 103

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

Beispiel 104

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H₂O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 105

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

Beispiel 106

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

Beispiel 107

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

Beispiel 108

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

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

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

Beispiel 109

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

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

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

Beispiel 110

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

Beispiel 111

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Beispiel 112

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

Beispiel 114

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

Beispiel 115

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

Beispiel 116

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

Beispiel 118

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

Beispiel 119

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 120

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

Beispiel 121

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

Beispiel 122

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

Beispiel 123

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

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

HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

Beispiel 124

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

Beispiel 125

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

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

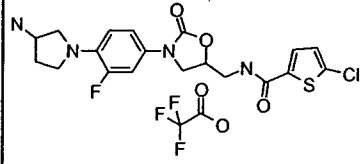
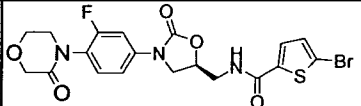
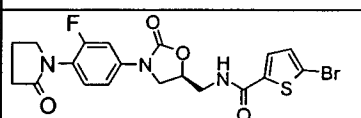
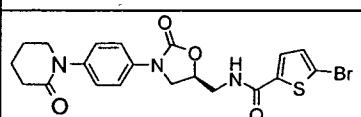
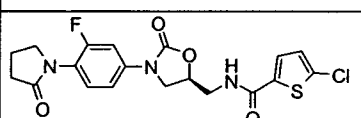
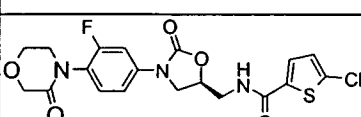
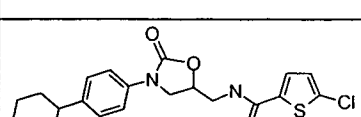
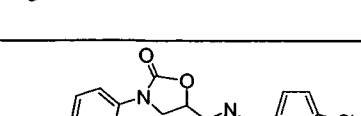
HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

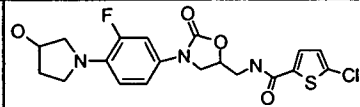
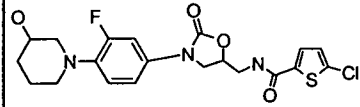
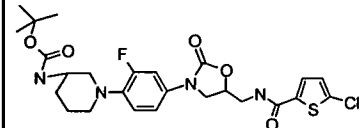
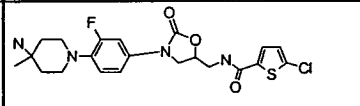

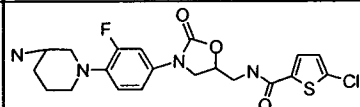

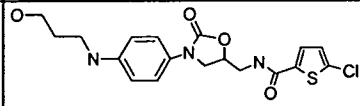
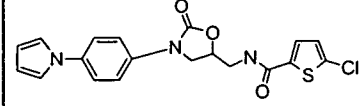
Beispiel 125a**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

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

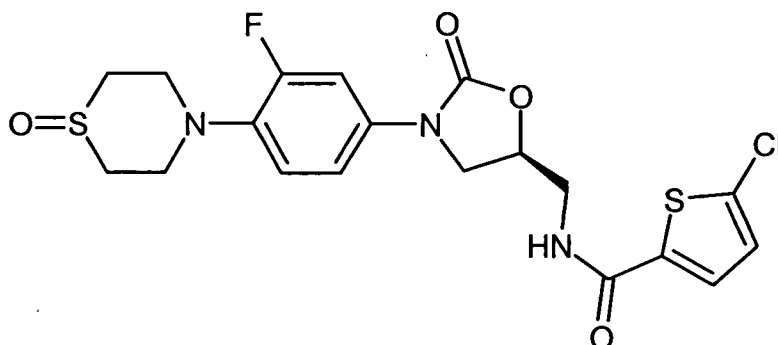
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [µM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
133		217	0,062
134	 aus 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

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

Beispiel 14

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



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

Smp.: 257°C;

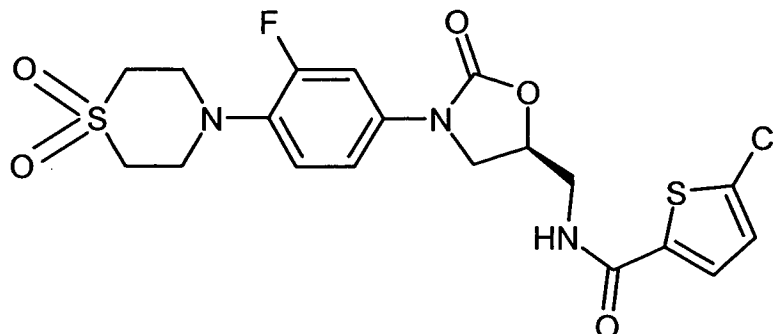
15 R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC₅₀-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

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



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

Smp.: 238°C;

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

IC_{50} -Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 16**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

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

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

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

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

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei
15 Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das
20 Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2
25 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

Beispiel 32:

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

Beispiel 33:

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

Beispiel 34:

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

Beispiel 35:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

Beispiel 140

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 141

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 142

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 143

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

Beispiel 144

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

Beispiel 145

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

Beispiel 146

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 147

15 **5-Chloro-N-([3-[4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

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

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



Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei

Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

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

Beispiel 148

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

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100);

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

IC₅₀: 2.2 μM

Beispiel 149

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

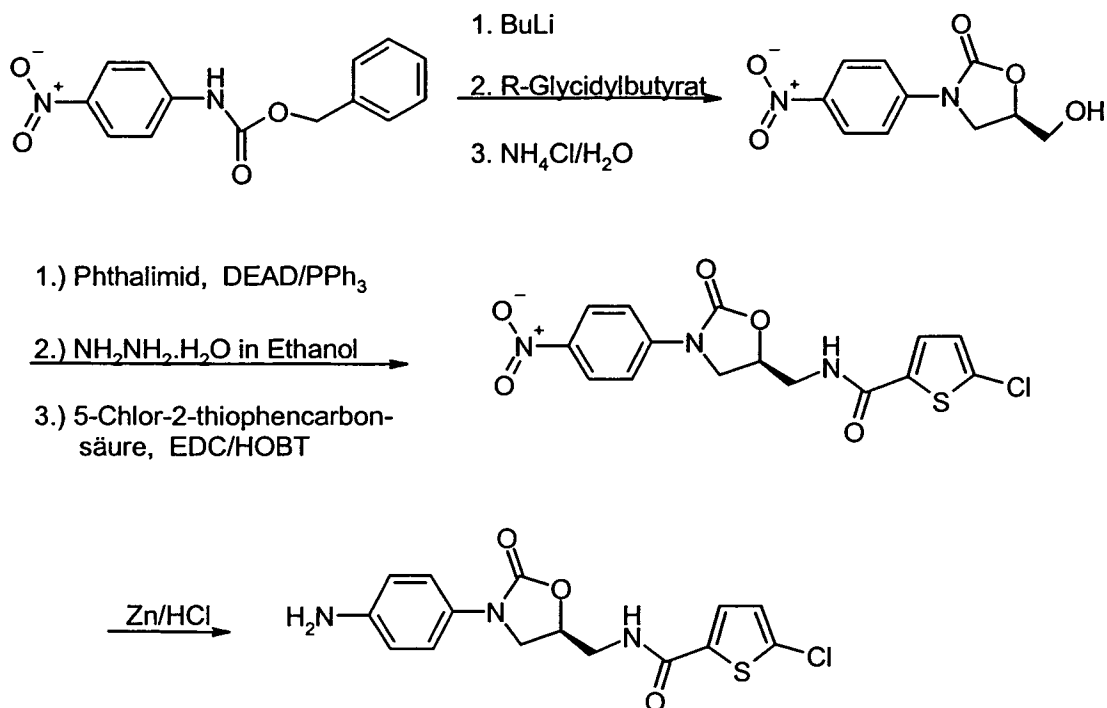
ausgehend von Beispiel 93:

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

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

IC₅₀: 2 μM

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

**Beispiel 150****5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

IC₅₀: 2 μM

Beispiel 151

10 **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

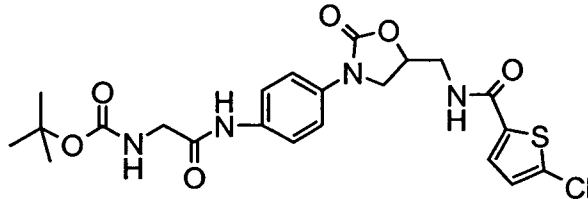
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC₅₀: 2 μM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

Beispiel 152

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



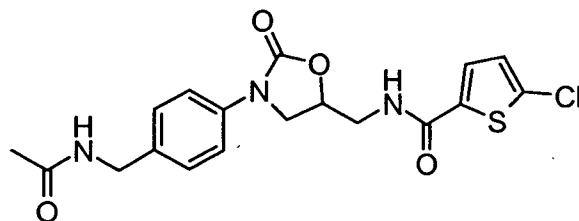
Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H₂O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml
 10 DMF/CH₂Cl₂ (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 526 (M+NH₄, 100);

15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

Beispiel 153

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



20 Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml,

0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

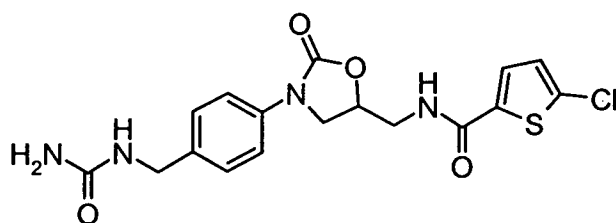
MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.78 (97).

5 IC_{50} : 0.6 μ M

Beispiel 154

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



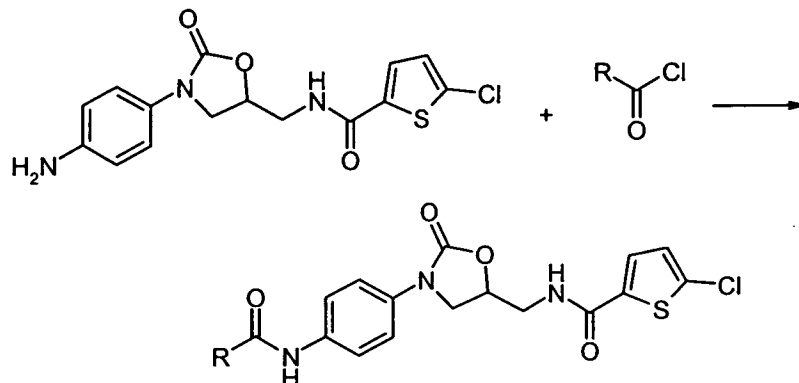
10 Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-{[3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

15 MS (ESI): m/z (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.67 (83).

IC_{50} : 1.3 μ M

Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:



5 Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.

10 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 155

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

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

15 LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC₅₀: 1.2 μM

Beispiel 156

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

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 1.3 µM

Beispiel 157

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

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC₅₀: 0.73 µM

Beispiel 158

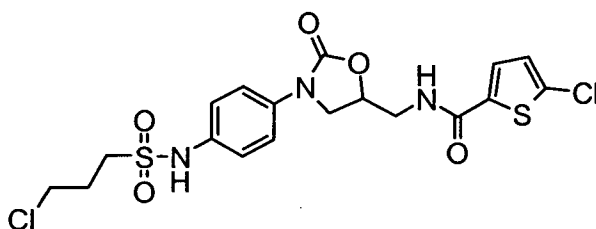
10 **N-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

IC₅₀: 0.46 µM

Beispiel 159

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



Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-
 20 **{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid** (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

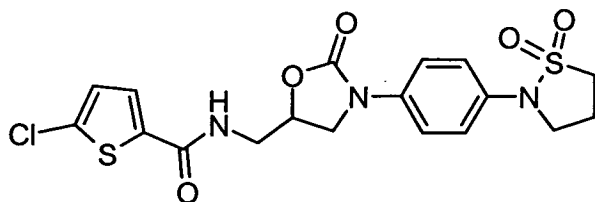
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.82 (91).

IC_{50} : 1.7 μ M

Beispiel 160

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



- Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-*N*-{[3-(4-{{(3-chloropropyl)sulfonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel
 10 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

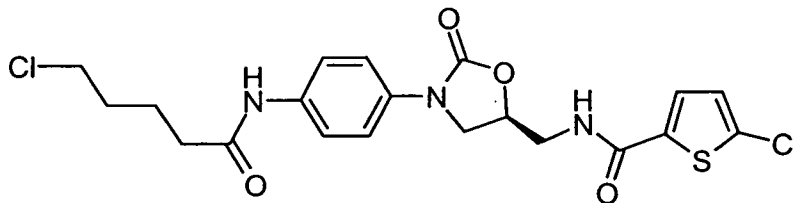
- 15 MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).

IC_{50} : 0.14 μ M

Beispiel 161

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

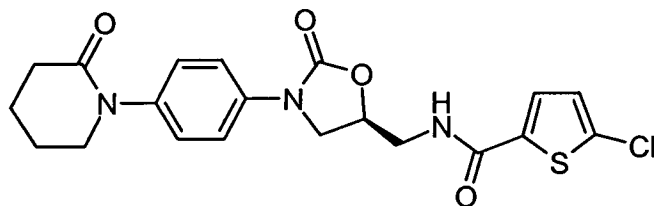


0.5 g (1.29 mmol) N-{{{(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem
5 Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

Smp.: 211°C.

Beispiel 162

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



10

Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (aus
15 Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

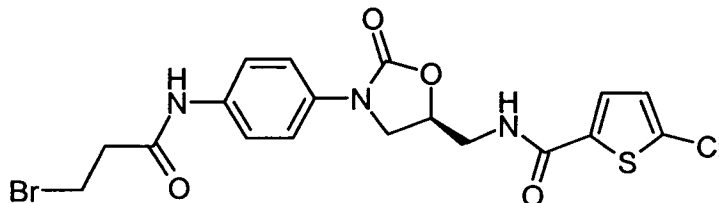
Smp.: 205°C;

20 *NMR* (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

IC₅₀: 2.8 nM

Beispiel 163

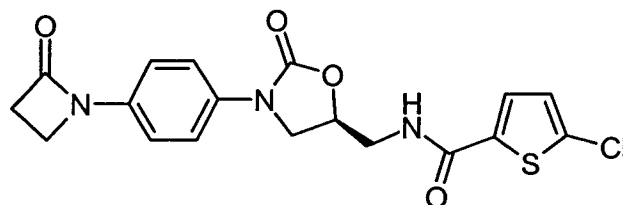
5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5 wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

Beispiel 164

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



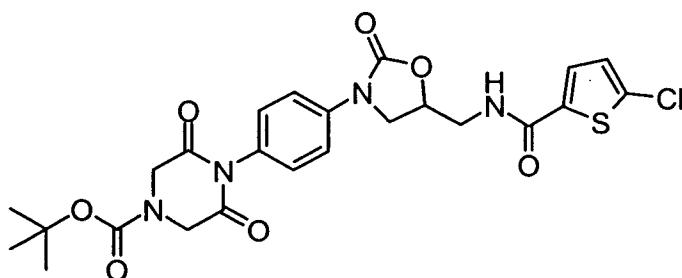
10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster.

IC₅₀: 380 nM

Beispiel 165

15 *tert*-Butyl 4-[4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat



Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBT, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie);

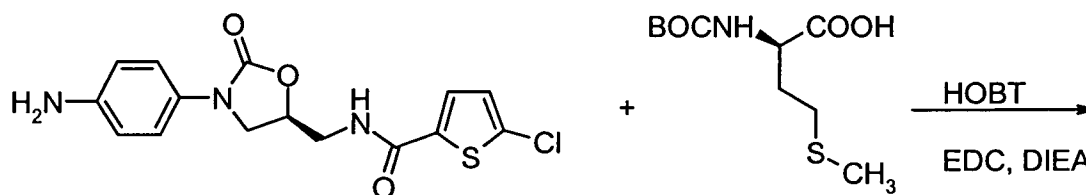
10 MS (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

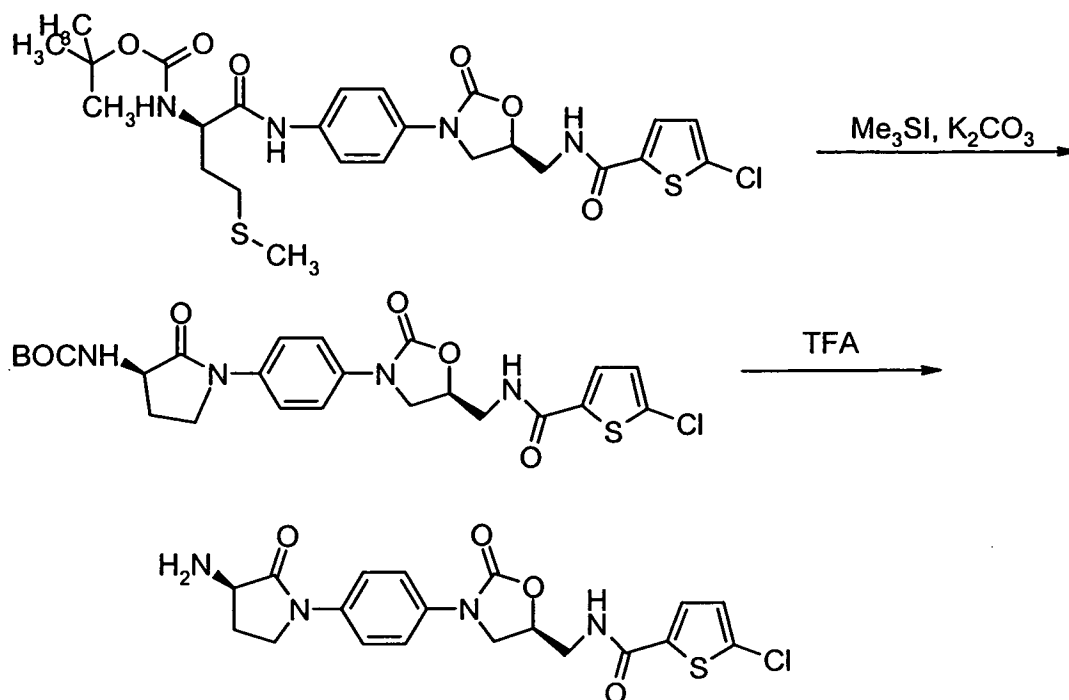
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90).

IC_{50} : 2 μ M

Beispiel 166

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





N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-([(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino) methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid

- 5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 - Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.
- 10

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

- ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH₂NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).
- 15

tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat

170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.4 (s, 1H, BOC), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.25 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s, 1H).

N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat

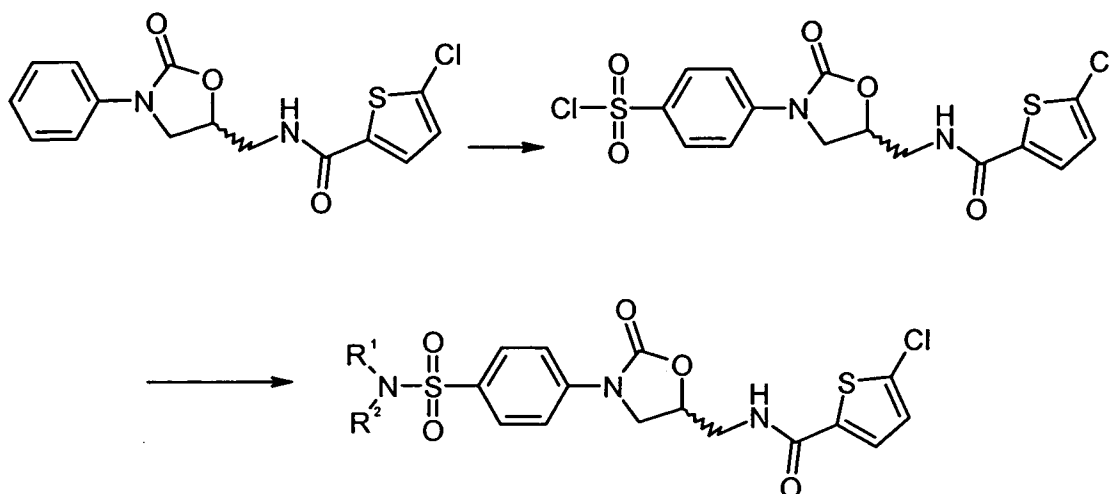
Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

R_f (SiO₂, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH₃), 8.9 (t, 1H, NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende
 5 Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische)
 10 gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 167

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

15 MS (ESI): m/z (%) = 492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC₅₀: 0.5 μM

Beispiel 168**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

- 5 HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).

Beispiel 169**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

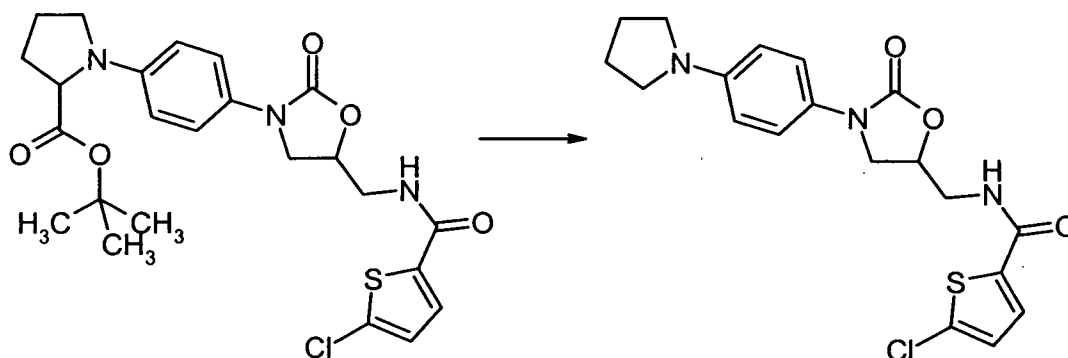
MS (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

- 10 HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

Beispiel 170**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

- 15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

Beispiel 171**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit
 5 Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/EtOH/konz. wässr. NH₃-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist Minuten):

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.01 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

15 [2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[3] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH₃CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

25 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

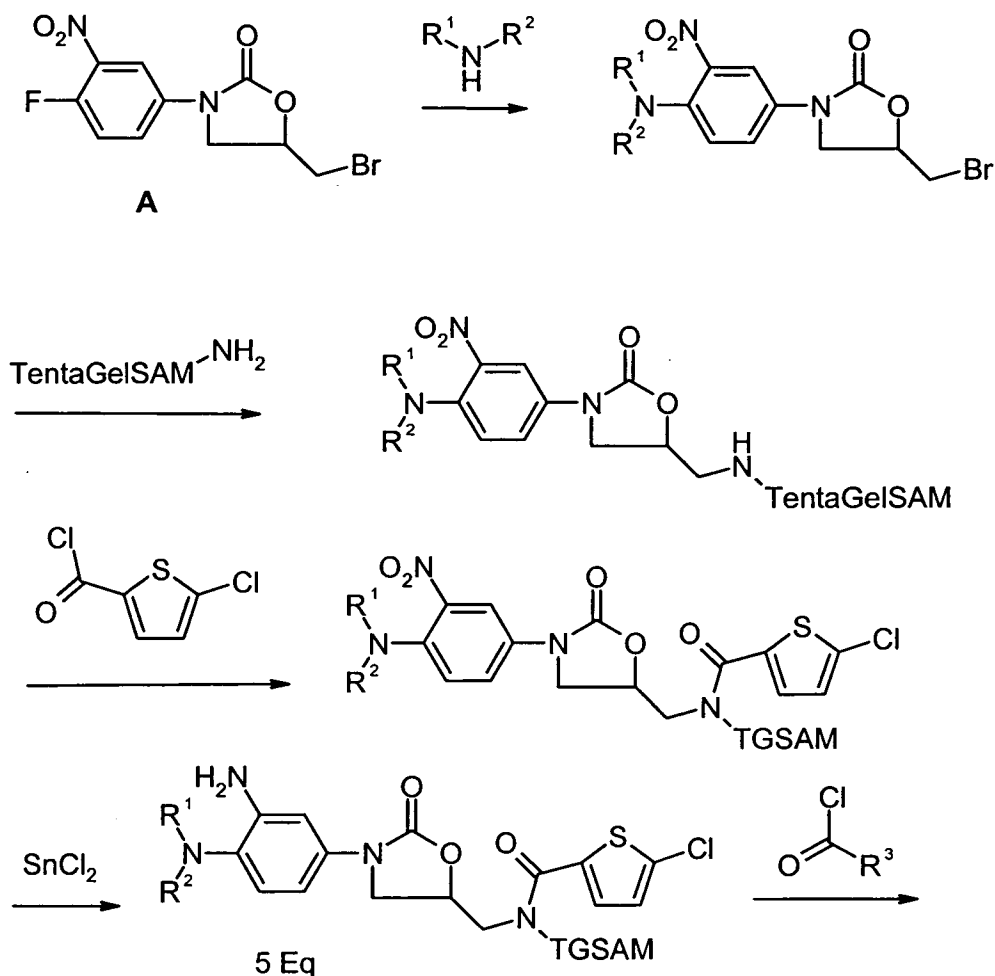
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

5 **Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese**

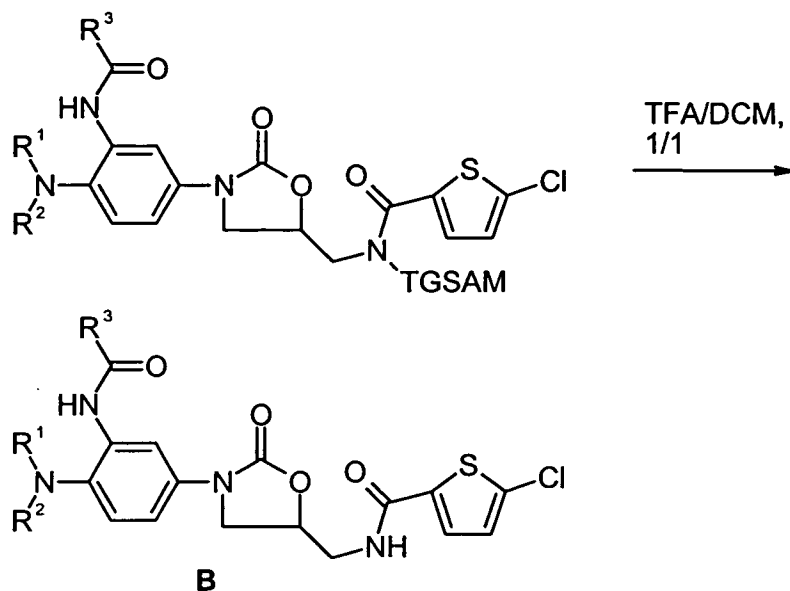
Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus
10 Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu₃PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisoproylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde
15 TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und
20 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit SnCl₂*2H₂O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und
25 Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden
30 Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-

geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.



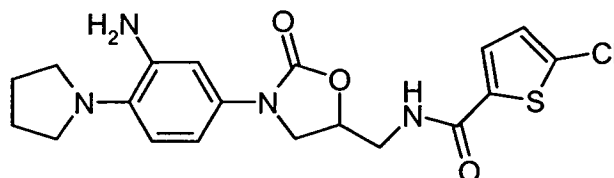
10



Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

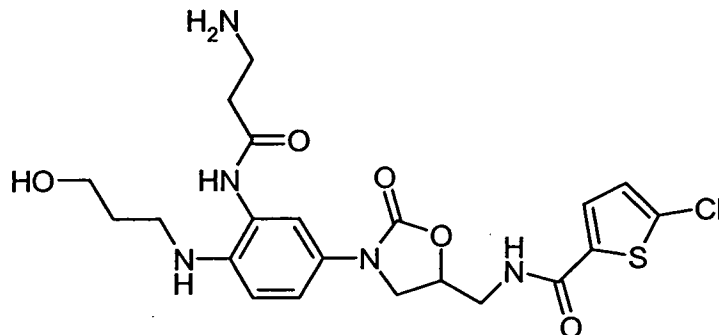
Beispiel 172

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



- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

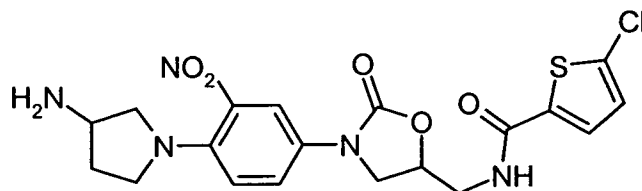
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

Beispiel 173**N-[(3-{3-(β-Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

- 5 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

Beispiel 174

- 15 **N-[(3-{4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

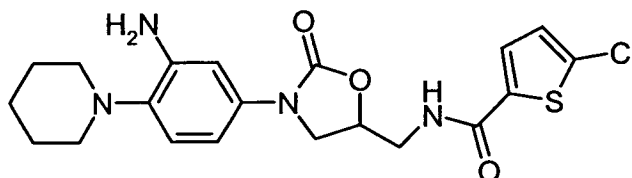


- Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat
- 20 wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14 - 4.21, t, 1 H; 4.85 - 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

Beispiel 175

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

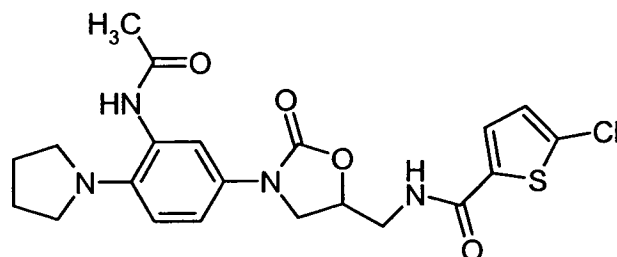


- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.65-1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

Beispiel 176

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



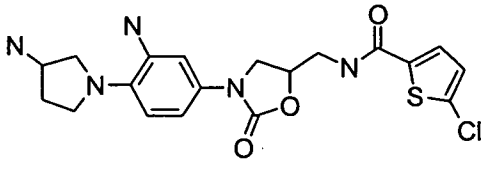
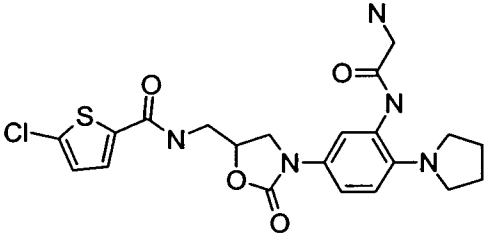
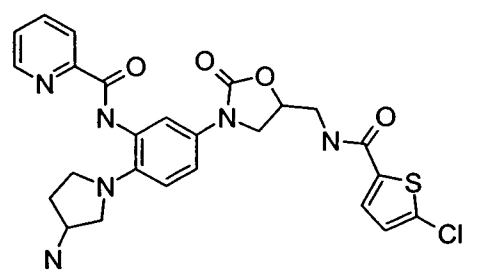
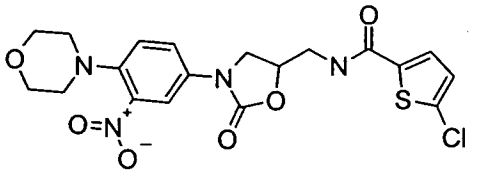
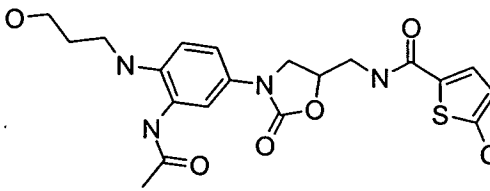
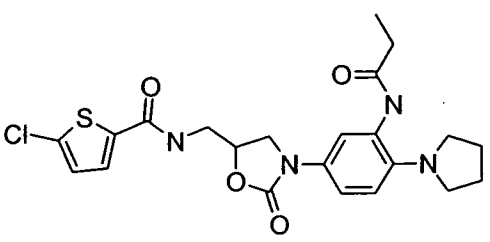
- 20 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene

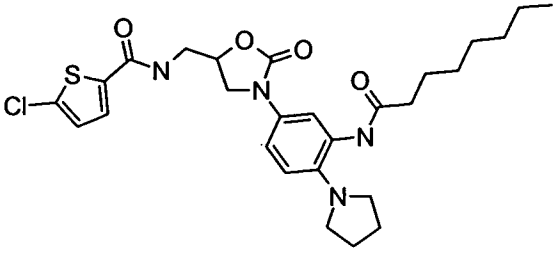
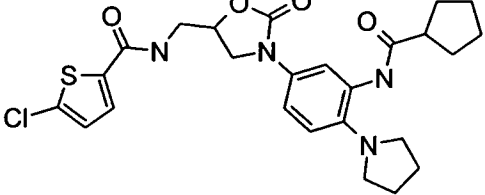
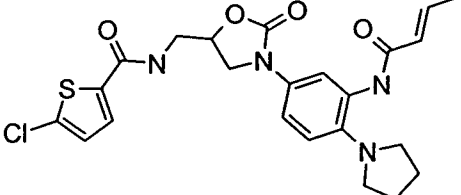
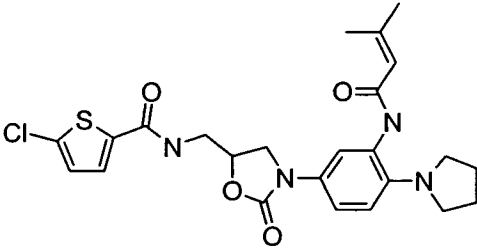
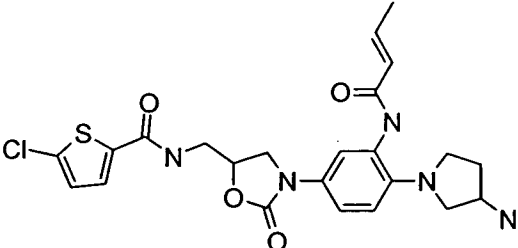
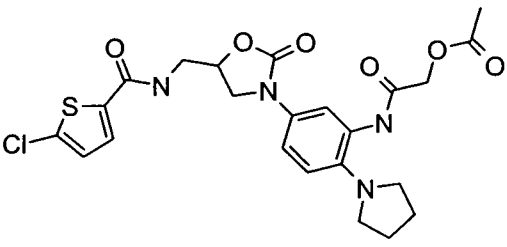
eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

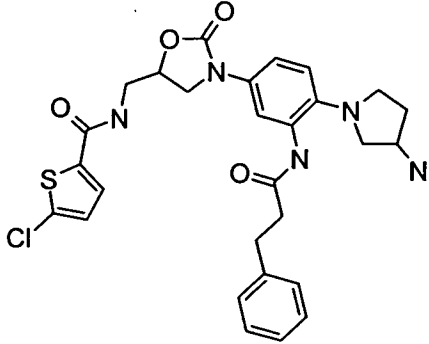
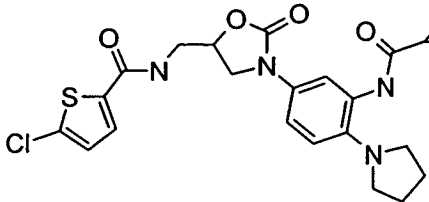
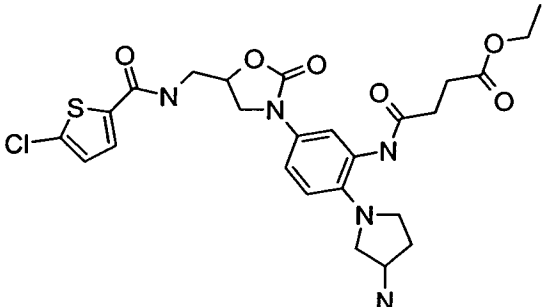
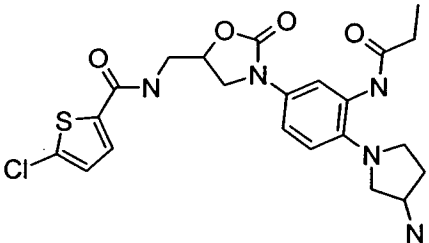
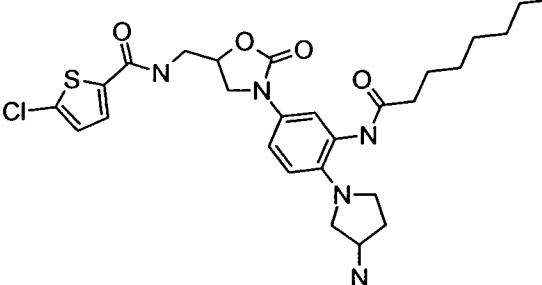
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

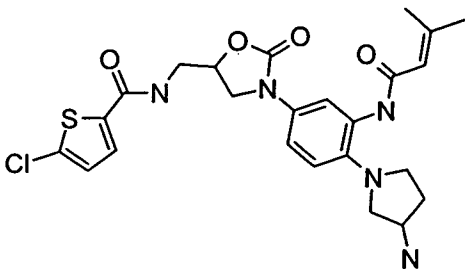
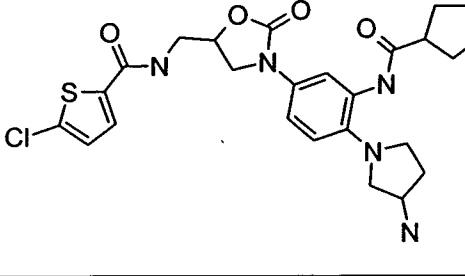
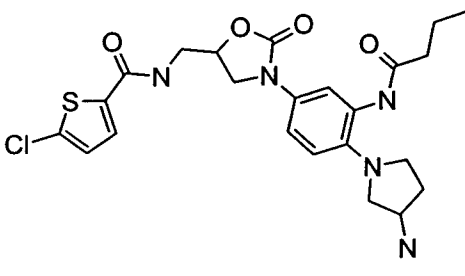
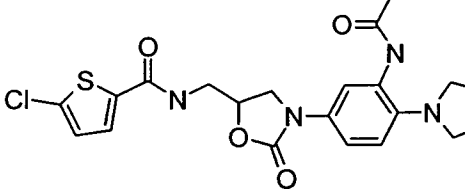
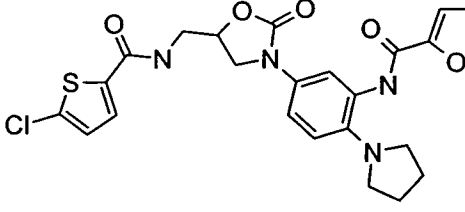
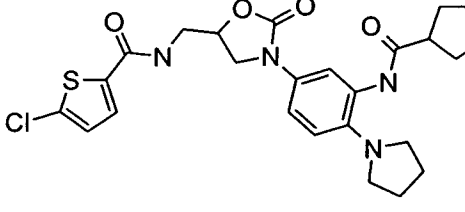
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

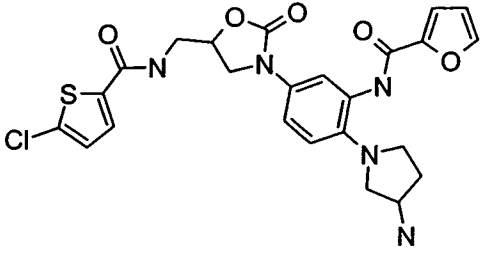
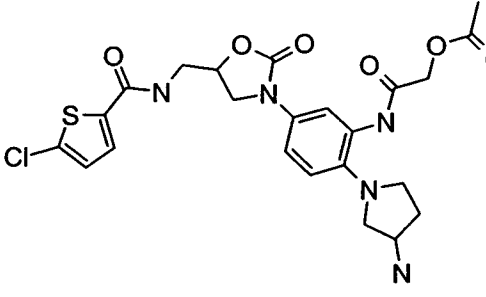
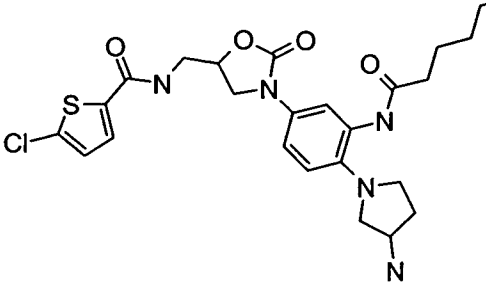
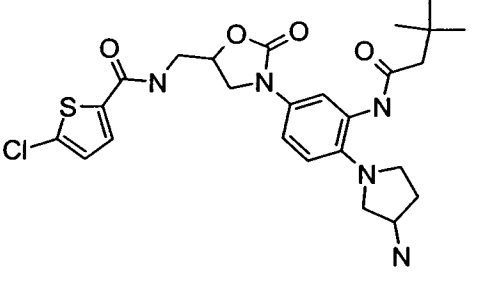
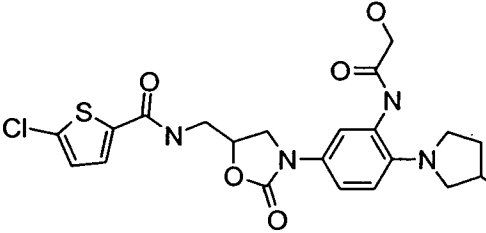
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8

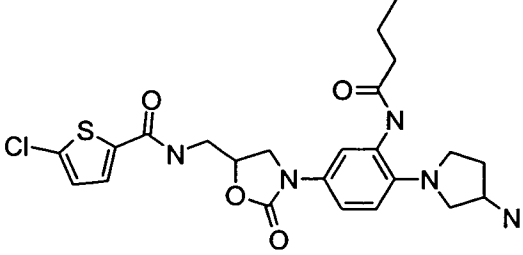
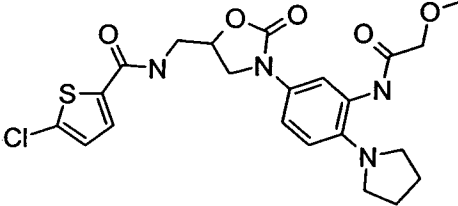
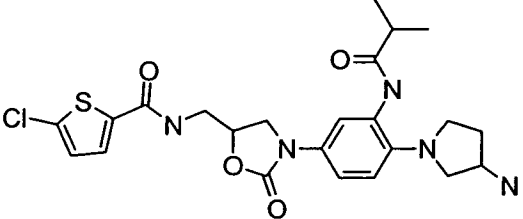
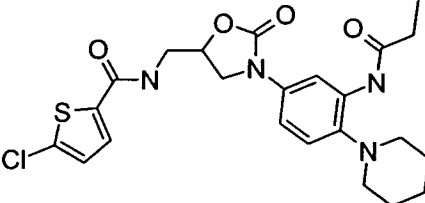
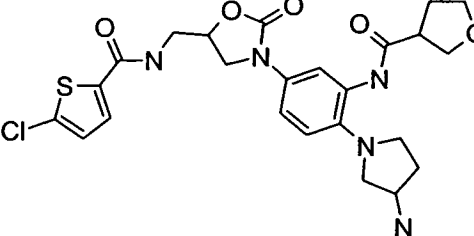
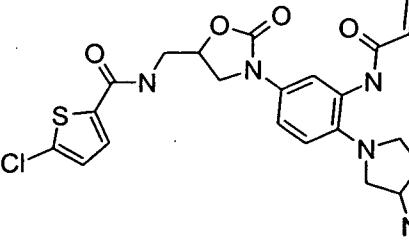
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46

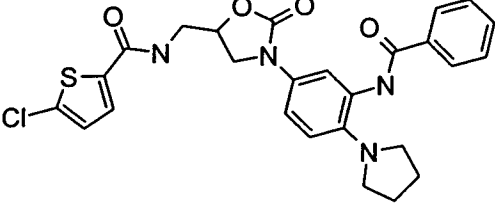
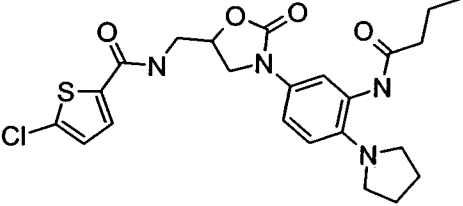
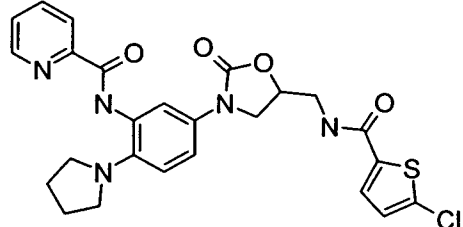
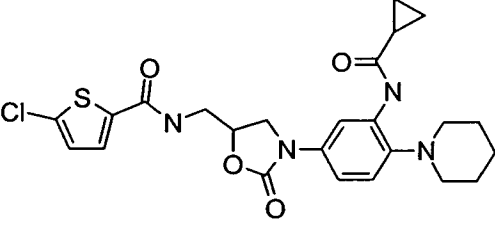
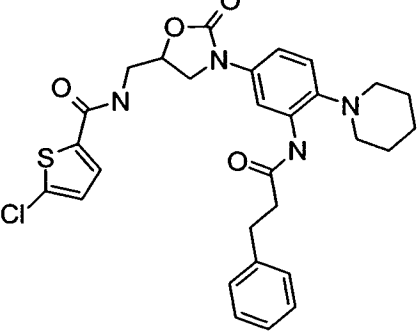
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

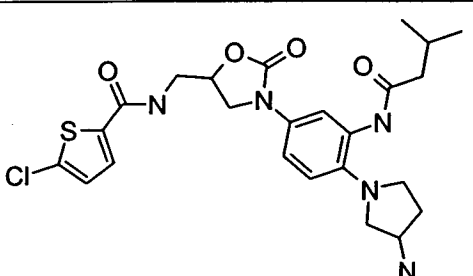
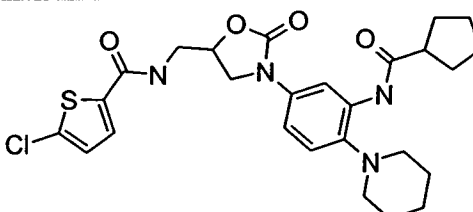
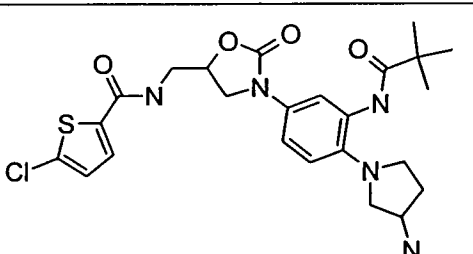
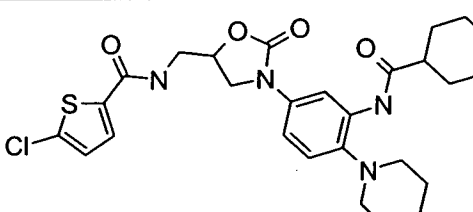
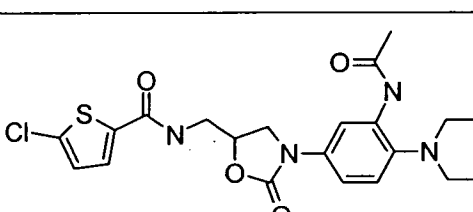
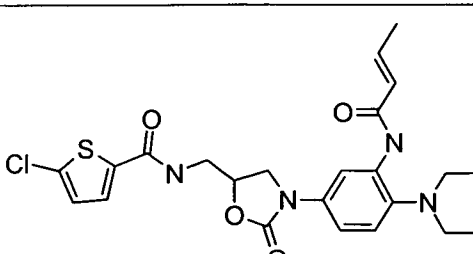
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

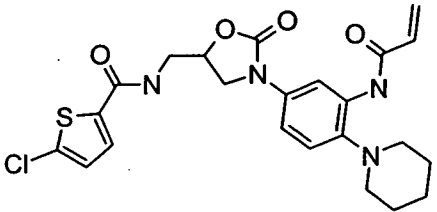
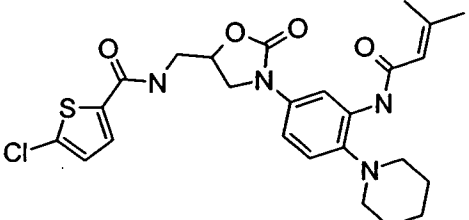
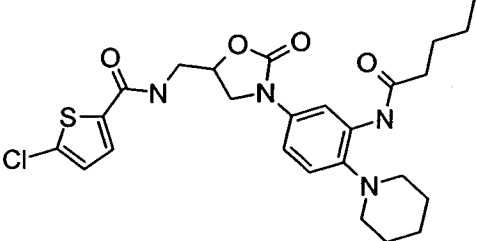
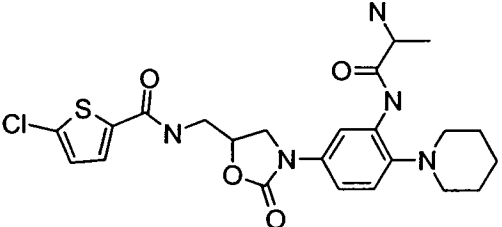
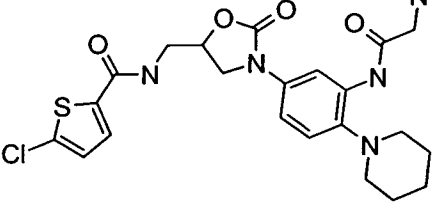
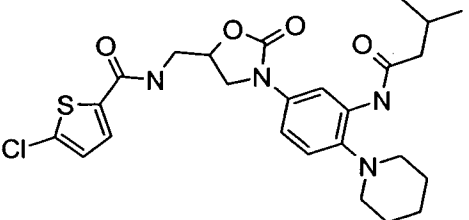
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6

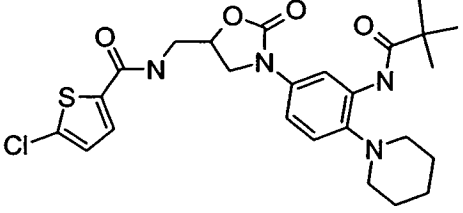
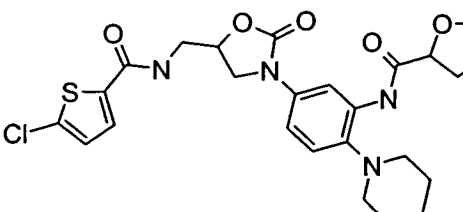
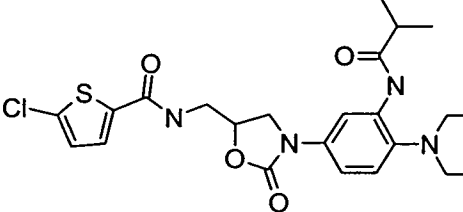
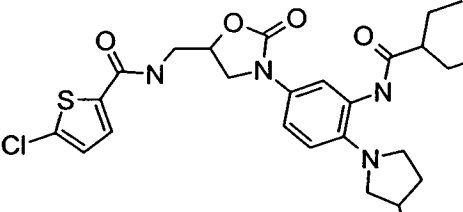
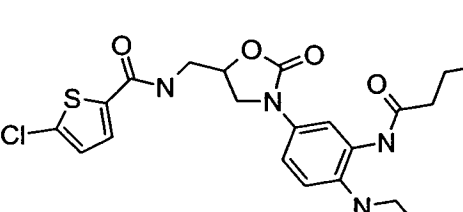
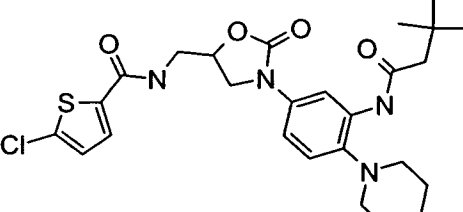
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77

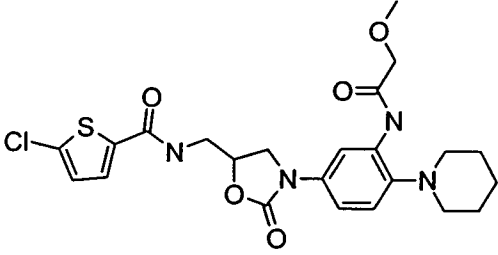
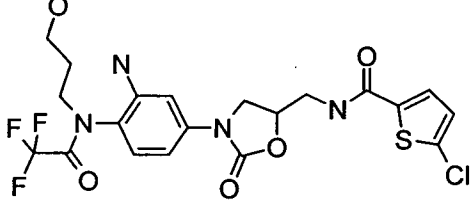
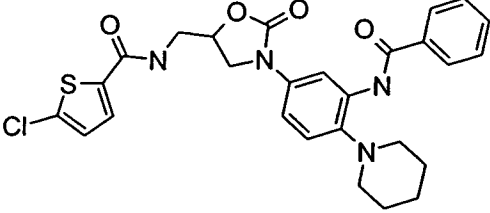
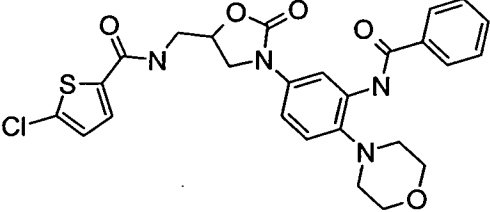
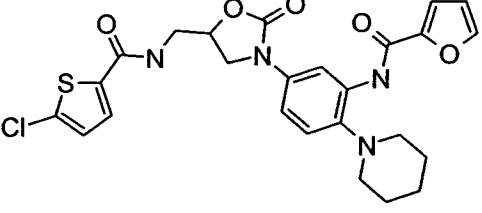
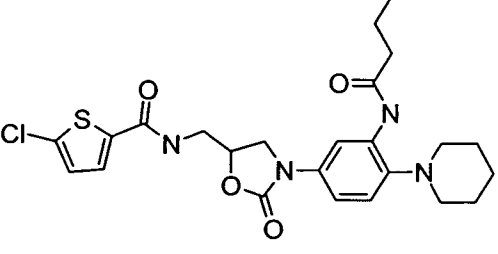
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4

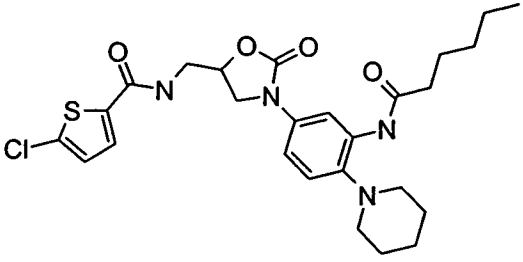
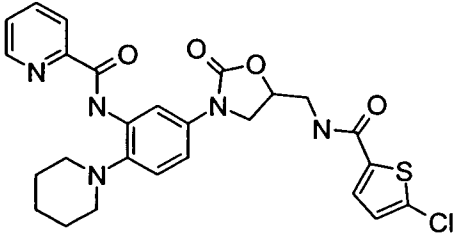
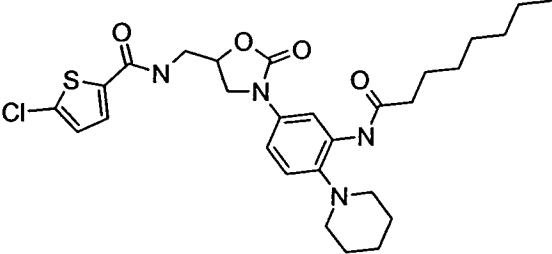
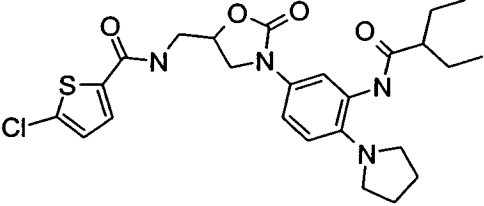
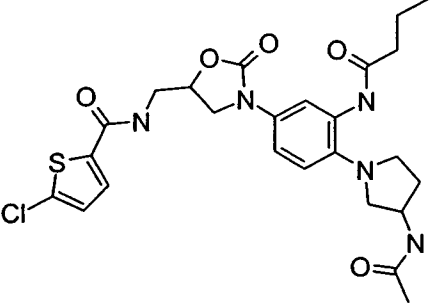
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

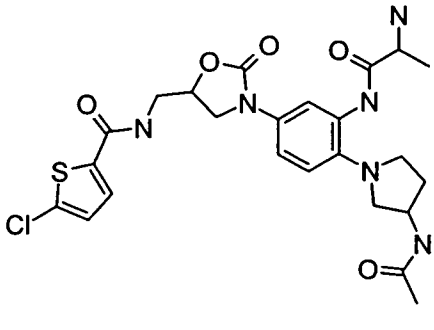
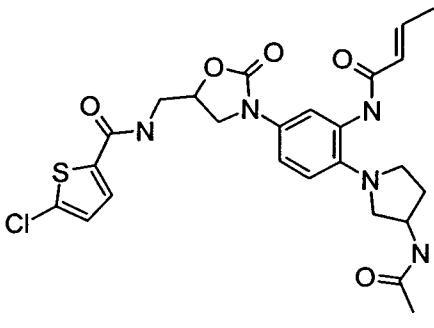
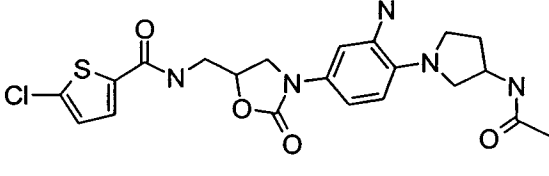
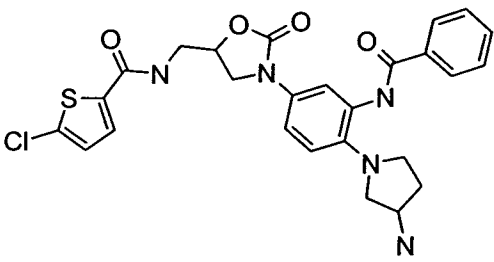
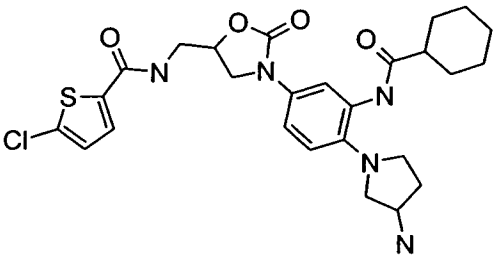
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

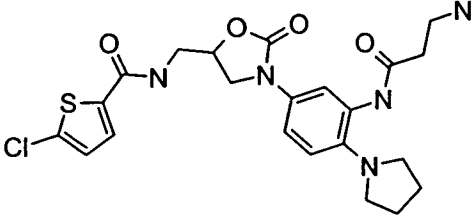
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6





Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
254		2,19	75,4

- Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel
- 5 A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/0,1 % Ameisensäure; Gradient:

Zeit	A:%	B:%	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

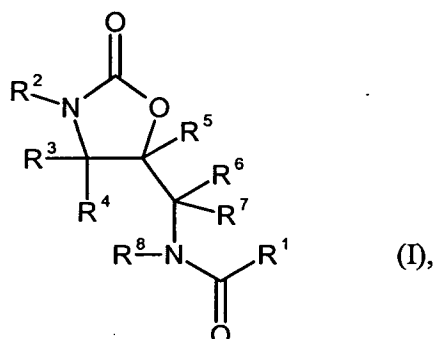
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

- 10 Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O beinhalten, ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

Patentansprüche

1. Kombination enthaltend

A) eine Verbindung der Formel (I)



5 in welcher

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R² für D-A- steht:

wobei:

10 der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

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

wobei

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

20

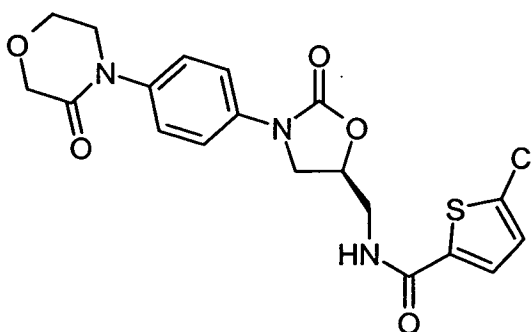
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze

und

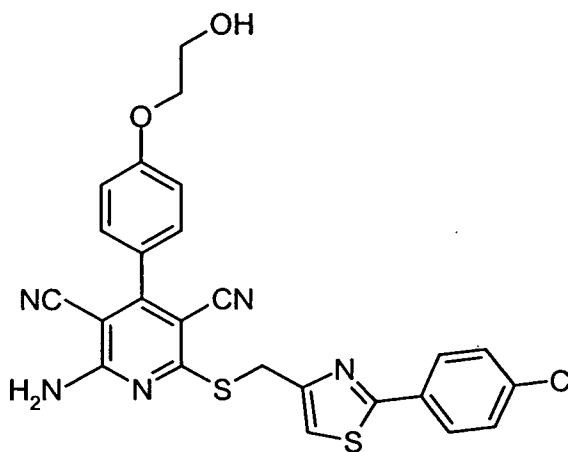
B) ein Antiarrhythmikum.

- 5 2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze ist.

- 10 3. Kombination gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) ein Adenosin A1 Agonist ist.
4. Kombination gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung B) 2-Amino-6-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril der Formel



oder eines ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze ist.

5. Verfahren zur Herstellung einer Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Oxazolidinone der Formel (I) und ein oder mehrere Antiarrhythmika in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.
- 5 6. Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß einem Ansprüche 1 bis 4
10 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
9. Verwendung einer Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.
10. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines
15 Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von kardiogenen Thromboembolien und Vorbeugung, Reduktion oder Terminierung von Arrhythmien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/538 A61K31/4439 A61P9/00

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)
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, CHEM ABS Data, EMBASE

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 the whole document claims 4,9 page 14, line 8 - line 11	1-10
Y	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application the whole document page 4, line 16 - line 19 claims 1,7	1-10

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

7 December 2006

Date of mailing of the international search report

21/12/2006

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

Giacobbe, Simone

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GILLIGAN DAVID M ET AL: "The management of atrial fibrillation" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 101, no. 4, 1996, pages 413-421, XP002410708 ISSN: 0002-9343 Figure on p. 418 col. 2 page 418, column 2, line 15 - page 420, column 1, paragraph 2 page 419, column 2, line 7 -----	1-10
T	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. AUG 2006, vol. 15, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 843-855, XP002410709 ISSN: 1744-7658 table 1 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009204

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
			WO 03053441
BR 0214870 A 28-12-2004			
CA 2469586 A1 03-07-2003			
CN 1617721 A 18-05-2005			
EP 1455785 A1 15-09-2004			
HR 20040618 A2 30-06-2005			
HU 0402264 A2 28-02-2005			
JP 2005516022 T 02-06-2005			
MA 26348 A1 01-10-2004			
MX PA04005624 A 06-12-2004			
US 2006217373 A1 28-09-2006			
US 2005227972 A1 13-10-2005			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/538 A61K31/4439 A61P9/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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, CHEM ABS Data, EMBASE

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 das ganze Dokument Ansprüche 4,9 Seite 14, Zeile 8 - Zeile 11	1-10
Y	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3. Juli 2003 (2003-07-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Seite 4, Zeile 16 - Zeile 19 Ansprüche 1,7	1-10
	-/--	



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

7. Dezember 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/12/2006

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

Giacobbe, Simone

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GILLIGAN DAVID M ET AL: "The management of atrial fibrillation" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, Bd. 101, Nr. 4, 1996, Seiten 413-421, XP002410708 ISSN: 0002-9343 Figure on p. 418 col. 2 Seite 418, Spalte 2, Zeile 15 - Seite 420, Spalte 1, Absatz 2 Seite 419, Spalte 2, Zeile 7	1-10
T	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. AUG 2006, Bd. 15, Nr. 8, August 2006 (2006-08), Seiten 843-855, XP002410709 ISSN: 1744-7658 Tabelle 1	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009204

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
			WO 03053441
BR 0214870 A 28-12-2004			
CA 2469586 A1 03-07-2003			
CN 1617721 A 18-05-2005			
EP 1455785 A1 15-09-2004			
HR 20040618 A2 30-06-2005			
HU 0402264 A2 28-02-2005			
JP 2005516022 T 02-06-2005			
MA 26348 A1 01-10-2004			
MX PA04005624 A 06-12-2004			
US 2006217373 A1 28-09-2006			
US 2005227972 A1 13-10-2005			

Electronic Acknowledgement Receipt

EFS ID:	4161998
Application Number:	11883218
International Application Number:	
Confirmation Number:	9960
Title of Invention:	Prevention and Treatment of Thromboembolic Disorders
First Named Inventor/Applicant Name:	Frank Misselwitz
Customer Number:	23416
Filer:	Christine Hansen/Kristen Clark
Filer Authorized By:	Christine Hansen
Attorney Docket Number:	BHC 051006
Receipt Date:	23-OCT-2008
Filing Date:	16-JUL-2008
Time Stamp:	10:22:53
Application Type:	U.S. National Stage under 35 USC 371

Payment information:

Submitted with Payment	no
------------------------	----

File Listing:

Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1	Foreign Reference	DE_10105989.pdf	1400922 <small>e4f75fc205e7148c5d49ce74ef30ba038cee065c</small>	no	20

Warnings:

Information:

2	Foreign Reference	WO_02064575.pdf	2066350	no	60
			22135f5ccaac1cd5076431d8a166fce3c2a1abb7		
Warnings:					
Information:					
3	Foreign Reference	WO_02070520.pdf	2157208	no	72
			9f9635d921955618993d6a80a6ebdb57f7722562		
Warnings:					
Information:					
4	Foreign Reference	WO_02070484.pdf	2624858	no	80
			d9019e80a424d5d17c4b3744c0ae8a50f69682bc		
Warnings:					
Information:					
5	Foreign Reference	WO_02070485.pdf	2177013	no	69
			d2b82f7d898fa14441bda0966d249c1a8790f0fc		
Warnings:					
Information:					
6	Foreign Reference	WO_02079195.pdf	2012087	no	62
			3b96b91f6b51ac3d48d3c11112ccccf2274cfe665		
Warnings:					
Information:					
7	Foreign Reference	WO_02079196.pdf	2108352	no	63
			6f9421b770063f556c784a3d554748db86a94b7f		
Warnings:					
Information:					
8	Foreign Reference	DE_10129725.pdf	3224488	no	76
			0f61fbeb56476fc546bfbe5aa4d60aaf1f1b6fc8		
Warnings:					
Information:					
9	Foreign Reference	WO_03000256.pdf	9768895	no	324
			1b68e3222ae137bc06ecfa4d608d80961b88029e		
Warnings:					
Information:					
10	Foreign Reference	WO_03008384.pdf	1294896	no	36
			fa5a958fd08a2917730d3e6324eb1383f0b53097		
Warnings:					
Information:					

11	Foreign Reference	WO_03035133.pdf	1173714	no	32
			ac831c2c91a4a9dc85dfdb7547c538824d466a9b		
Warnings:					
Information:					
12	Foreign Reference	WO_03053441.pdf	1862571	no	62
			7eb1ede8fa4b859e5c61c68cce1d24916aa77e94		
Warnings:					
Information:					
13	Foreign Reference	WO_2004060887.pdf	737027	no	21
			db0404247954c73a8fe93f7a99bcf41bf83d3944		
Warnings:					
Information:					
14	Foreign Reference	WO_2005060940.pdf	710293	no	15
			457acf114a90bcbbae57a40bbe819e1168e9cd6c		
Warnings:					
Information:					
15	Foreign Reference	DE_10355461.pdf	517457	no	10
			ed008cdd0314f24b1d9e72d80da6a5fe27a03de1		
Warnings:					
Information:					
16	Foreign Reference	WO_2006072367.pdf	1910033	no	39
			e7291bb7f3525516fe26a2984855c721e871c526		
Warnings:					
Information:					
17	Foreign Reference	WO_2005068456.pdf	799053	no	16
			6591677054b42961e5c45e024e56abb9369e6148		
Warnings:					
Information:					
18	Foreign Reference	WO_2006079474.pdf	905494	no	20
			a9ab270d0f62f04f3e6d71d11d4064c18fe74f8b		
Warnings:					
Information:					
19	Foreign Reference	WO_2007036306.pdf	1560915	no	36
			17b336dbfb1d7702e410cef0721e7d4ecc127001		
Warnings:					
Information:					

20	Foreign Reference	WO_2007039134.pdf	9401085 c326c64b8abd773b7a09919d34d7f9912d229e17	no	132
----	-------------------	-------------------	---	----	-----

Warnings:

Information:

Total Files Size (in bytes):	48412711
-------------------------------------	----------

This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.

New Applications Under 35 U.S.C. 111

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.

(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
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039132 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 413/14 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009202

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2006 (22.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 047 564.7 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE
10 2005 047 563.9 4. Oktober 2005 (04.10.2005) 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): GRUNENBERG,
Alfons [DE/DE]; Gneisenaustrasse 15, 41539 Dormagen
(DE). LENZ, Jana [DE/DE]; In den Gärtlesäckern 36,
70771 Leinfelden-Echterdingen (DE). BRAUN, Ger-
hard, Arnold [DE/DE]; Erzbergerplatz 8, 50733 Köln
(DE). KEIL, Birgit [DE/DE]; Sudetenstrasse 36, 40231
Düsseldorf (DE). 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 (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
- 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.

(54) Title: NOVEL POLYMORPHOUS FORM AND THE AMORPHOUS FORM OF 5-CHLORO-N-({ (5S)-2-OXO-3-[4-(3-
OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDINE-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: NEUE POLYMORPHE FORM 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

(57) Abstract: The invention relates to a novel polymorphous form and the amorphous form of 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-
oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, methods for the production thereof, medica-
ments containing the same, and the use thereof for fighting diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-
N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Her-
stellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.



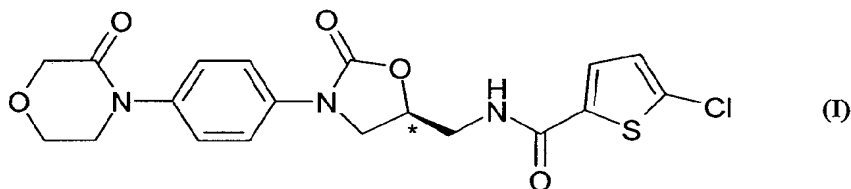
WO 2007/039132 A1

- 1 -

Neue polymorphe Form und die amorphe Form 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 eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophen-
 5 carboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

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 01/47949 und WO 2004/060887 bekannt und entspricht der Formel (I):



10

Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist), insbesondere von
 15 Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Verbindung der Formel (I) lässt sich wie in WO 01/47949 und WO 2004/060887 beschrieben
 20 herstellen. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird. Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 230°C und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum und NIR-Spektrum (Tab. 1-6, Abb. 1-6). Es wurde nun gefunden, dass Modifikation I im Vergleich zur Modifikation II eine um den Faktor 4 geringere Löslichkeit aufweist.

25 Überraschenderweise wurden zwei weitere Modifikationen, ein Hydrat, ein NMP-Solvat und eine Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) gefunden. Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei etwa 203°C bzw. hat einen Umwandlungspunkt von etwa 195°C, die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III hat einen Umwandlungspunkt

von etwa 127°C. Das Hydrat enthält etwa 4 % Wasser, das NMP-Solvat enthält 18,5 % N-Methylpyrrolidon und die Einschlussverbindung mit THF etwa 5-7 % Tetrahydrofuran.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II wird
5 sichergestellt, dass eine im Vergleich zur bekannten Modifikation höhere Löslichkeit erreicht wird.

Modifikation II der Verbindung der Formel (I) hat im Vergleich zu Modifikation I, Modifikation III, der Hydratform, dem NMP-Solvat und der Einschlussverbindung mit THF ein klar unterscheidbares Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 2-6). Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei
10 203°C bzw. wandelt sich bei etwa 195°C um und ist damit klar unterscheidbar von Modifikation I (Schmelzpunkt 230°C) und Modifikation III (Umwandlungspunkt etwa 127°C). Im Gegensatz zu diesen lösungsmittelfreien Formen weisen das Hydrat der Verbindung der Formel (I), das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) und die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) Masseverluste bei der thermogravimetrischen Analyse (TGA) von 4 %, 18,5 % bzw. 5-7
15 % auf (Abb. 1).

Es ist allgemein bekannt, dass kristalline polymorphe Formen eine schlechtere Wasserlöslichkeit aufweisen als die amorphe Form. Dies führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verbindung der Formel (I) in amorpher
20 Form. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form wird sichergestellt, dass eine maximale Bioverfügbarkeit erreicht wird.

Die amorphe Form der Verbindung der Formel (I) hat ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 8-12). Die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hat eine Glasumwandlungstemperatur von etwa
25 83°C (DSC, Abb. 7).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form und keine größeren Anteile einer
30 anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation oder eines Solvates der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

- 5 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 Nierenvenen-
- 10 thrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäße Verbindung eignet 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

15 Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen

20 Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommt die erfindungsgemäße Verbindung 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 Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung zur

25 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 Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen,

30 eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, 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 Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor
5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder
10 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

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.
15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 20 • Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; β -Adrenozeptor-Antagonisten; alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung
25 von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;
- 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);
- 30 • antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);

- 5 -

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann 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 Implantat bzw. Stent.

10 Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß Verbindung schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen 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 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

20 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 parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

30 Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann 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),
5 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.

10 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
15 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
20 den Tag zu verteilen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe eines Fällungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, bevorzugt von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag
25 wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und, bevorzugt bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, bis zum vollständigen
30 Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten

Umwandlungsgrads, insbesondere bis zur quantitativen Umwandlung, in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich niedrigere Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol, oder Ketone wie Aceton, 5 oder Alkane wie n-Pentan, Cyclopentan, n-Hexan, Cyclohexan, oder Tetrahydrofuran, oder Acetonitril, oder Toluol, oder Ethylacetat, oder 1,4-Dioxan, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, oder Gemische der genannten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugt sind Aceton, Tetrahydrofuran, 1-Pentanol oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Als Fällungsmittel 10 eignen sich inerte, wasserfreie Lösungsmittel, in denen der Wirkstoff schwer löslich ist, wie z. B. n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol. Bevorzugt ist n-Heptan.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Aceton oder Tetrahydrofuran gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe von n-Heptan bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C, bevorzugt bei 15 einer Temperatur von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1,4-Dioxan gelöst wird und bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des 20 Lösungsmittels, beispielsweise 50°C, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel 25 suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads in die Modifikation II bei einer Temperatur von 20 bis 25°C gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, in dem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form 30 durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form bei einer Temperatur von mindestens 230°C,

insbesondere bei einer Temperatur von 240 bis 250°C, durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Von den kristallinen Formen Modifikation I, II und III werden dabei vorzugsweise Modifikation I oder II eingesetzt, insbesondere Modifikation I.

- 5 Durch das schnelle Abkühlen wird die Temperatur der Verbindung (I) vorzugsweise auf oder in die Nähe der Raumtemperatur gebracht, beispielsweise auf eine Temperatur von etwa 15 bis 30°C, insbesondere von etwa 20 bis 25°C. Das schnelle Abkühlen erfolgt vorzugsweise innerhalb weniger Sekunden, beispielsweise innerhalb von etwa 5 Sekunden. Zum schnellen Abkühlen wird vorzugsweise Schockkühlung eingesetzt.
- 10 Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, gelöst wird. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stengelassen, bis das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III.
- 15 Das Hydrat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Ethanol:Wasser (1:1) gelöst wird. Die Lösung wird bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so das Hydrat der Verbindung der Formel (I).

Das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung
20 der Formel (I) in der Modifikation I in 1-Methyl-2-Pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach 2 Tagen wird filtriert und das Produkt getrocknet. Man erhält so das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem
25 die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Tetrahydrofuran gelöst wird. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I).

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.

Ausführungsbeispiele

Die Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-,
5 NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

Beispiel 1: 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I

Die Herstellung der Modifikation I der Titelverbindung ist in WO 01/47949 und WO 2004/060887
10 beschrieben.

Beispiel 2: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation II

Beispiel 2.1

208 g Chlorthiophencarbonsäure wurden in 1100 ml Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C
15 erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 h 112 ml Thionylchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung weitere 2 h nachgerührt. Dabei wurde die Innentemperatur in 5°-Schritten auf 100-110°C erhöht. Das Gemisch wurde abgekühlt und die Lösung des Säurechlorids am Rotationsverdampfer eingeengt.

350 g Oxamin-Hydrochlorid wurden in 2450 ml NMP suspendiert, mit 385 ml Triethylamin
20 versetzt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt, mit der Lösung aus dem Säurechlorid und 70 ml Toluol versetzt und gerührt. Zu der Suspension wurden 350 ml Leitungswasser gegeben und auf 82°C erhitzt. Nach Filtration wurde der Wirkstoff mit 3,5 l Wasser gefällt und 2 h nachgerührt. Trocknung bei 70°C im Vakuum.

Beispiel 2.2

25 Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 80 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei Raumtemperatur mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoffausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der
30 Modifikation II.

Beispiel 2.3

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1-Pentanol heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Ein Hälfte wurde mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoffausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.4

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1,4-Dioxan heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei 50°C im Trockenschrank gelagert, bis das Lösungsmittel verdampft war. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.5

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der amorphen Form, hergestellt durch Durchschmelzen auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C und anschließende Schockkühlung auf Raumtemperatur, wurden in ca. 2 ml Ethanol suspendiert und 0,5 h bei 25°C gerührt. Das Kristallisat wurde isoliert und getrocknet. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.6

Ca. 100 mg 5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und im Eisbad mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 3: Herstellung von 5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation III

Ca. 120 mg 5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis

das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation III.

Beispiel 4: Herstellung des Hydrats von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 60 ml Ethanol:Wasser (1:1) heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde im Gefrierschrank bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand entsprach dem Hydrat der Titelverbindung.

10 **Beispiel 5: Herstellung des NMP-Solvates von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- Ca. 3,5 g von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einigen Stunden wurden noch ca. 20 ml NMP zugegeben. Nach zwei Tagen wurde die Suspension abgesaugt und der Rückstand bei Raumtemperatur getrocknet. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach dem NMP-Solvat der Titelverbindung mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Beispiel 6: Herstellung der Einschlussverbindung mit THF von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

- 20 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Einschlussverbindung mit THF der Titelverbindung.

25 **Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie**

	Modifi- kation I	Modifi- kation II	Modifi- kation III	Hydrat	NMP- Solvat	ESV Toluol
Schmelzpunkt [°C]	230	203	-	-	-	-
Umwandlungspunkt [°C]	-	ca. 192	ca. 127	-	-	-
Masseverlust [Gew.-%]	0,1	0,1	<0,5	ca. 4	18,5	5-7

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

Reflexe					
Modifikation I [2 Theta]	Modifikation II [2 Theta]	Modifikation III [2 Theta]	Hydrat [2 Theta]	NMP-Solvat [2 Theta]	ESV mit THF [2 Theta]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

Tab. 3: IR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636

Peakmaxima				
Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tab. 4: Raman-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation I [cm ⁻¹]	Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242

- 15 -

Peakmaxima				
Modifi- kation I [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Modifi- kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP- Solvat [cm ⁻¹]
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

Peakmaxima			
Modifi- kation I [cm ⁻¹]	Modifi- kation II [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation I [cm ⁻¹]	Modifikation I [cm ⁻¹]	Modifikation I [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Beispiel 7: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form

5 Beispiel 7.1

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Beispiel 7.2

Ca. 3 g 5-Chlor-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden im Trockenschrank bei ca. 250°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Tab. 7: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie (amorphe Form)

Glasumwandlungstemperatur: ca. 83°C

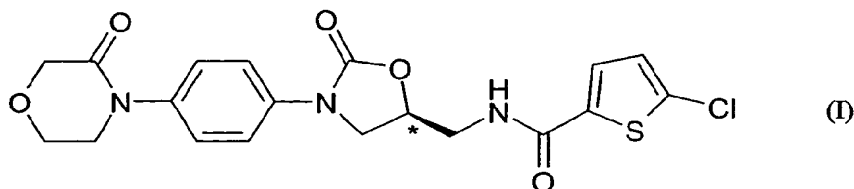
Tab. 8: Spektroskopie (amorphe Form)

Peakmaxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		

Peakmaxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



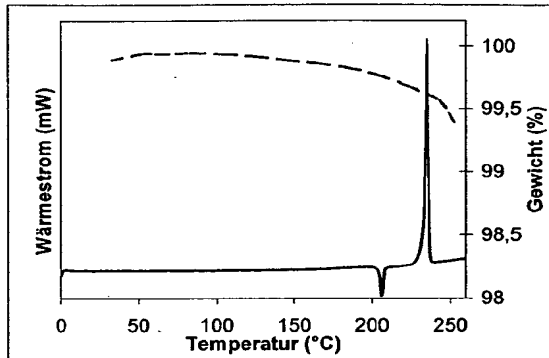
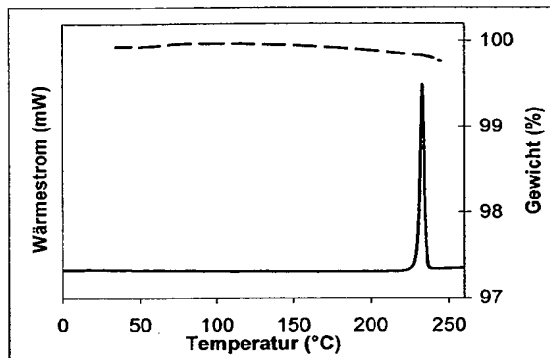
in der Modifikation II oder in der amorphen Form.

- 5 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Verbindung durch Zugabe eines Fällungsmittels gefällt wird.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten
10 Lösungsmittel gelöst und die Lösung bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels gelagert wird.
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem
15 wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird.
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und anschließend schnell abkühlt.
6. Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form erhältlich, indem man die Verbindung
20 der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und schnell abkühlt.
7. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen
25 Erkrankungen.

9. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
10. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
5
11. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.
- 15 14. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zugegeben wird.

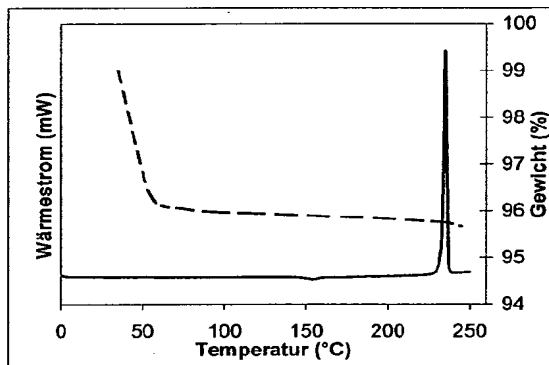
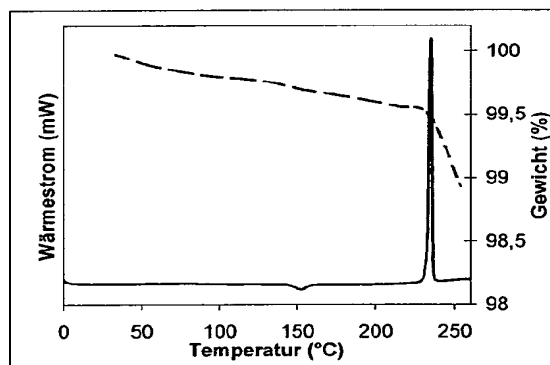
Abb. 1

DSC- (durchgezogene Linie) und TGA-Thermogramme (gestrichelte Linie)



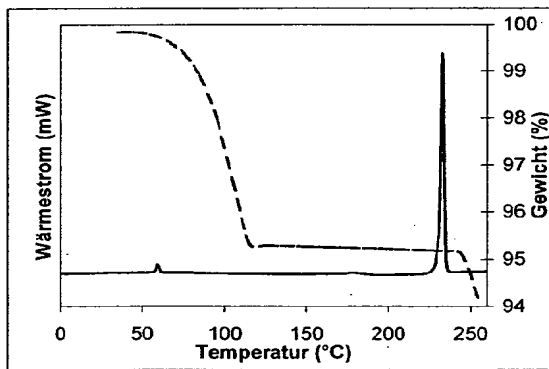
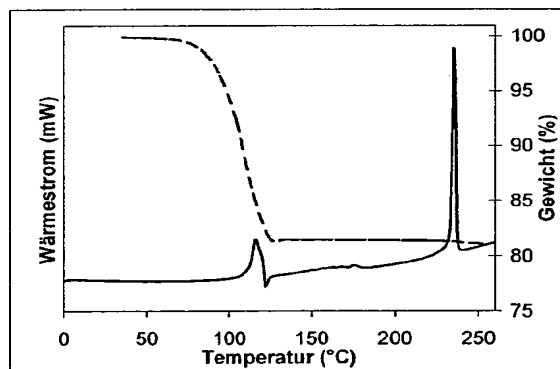
Modifikation I

Modifikation II



Modifikation III

Hydrat



NMP-Solvat

Einschlussverbindung mit THF

Abb. 2
Röntgendiffraktogramme

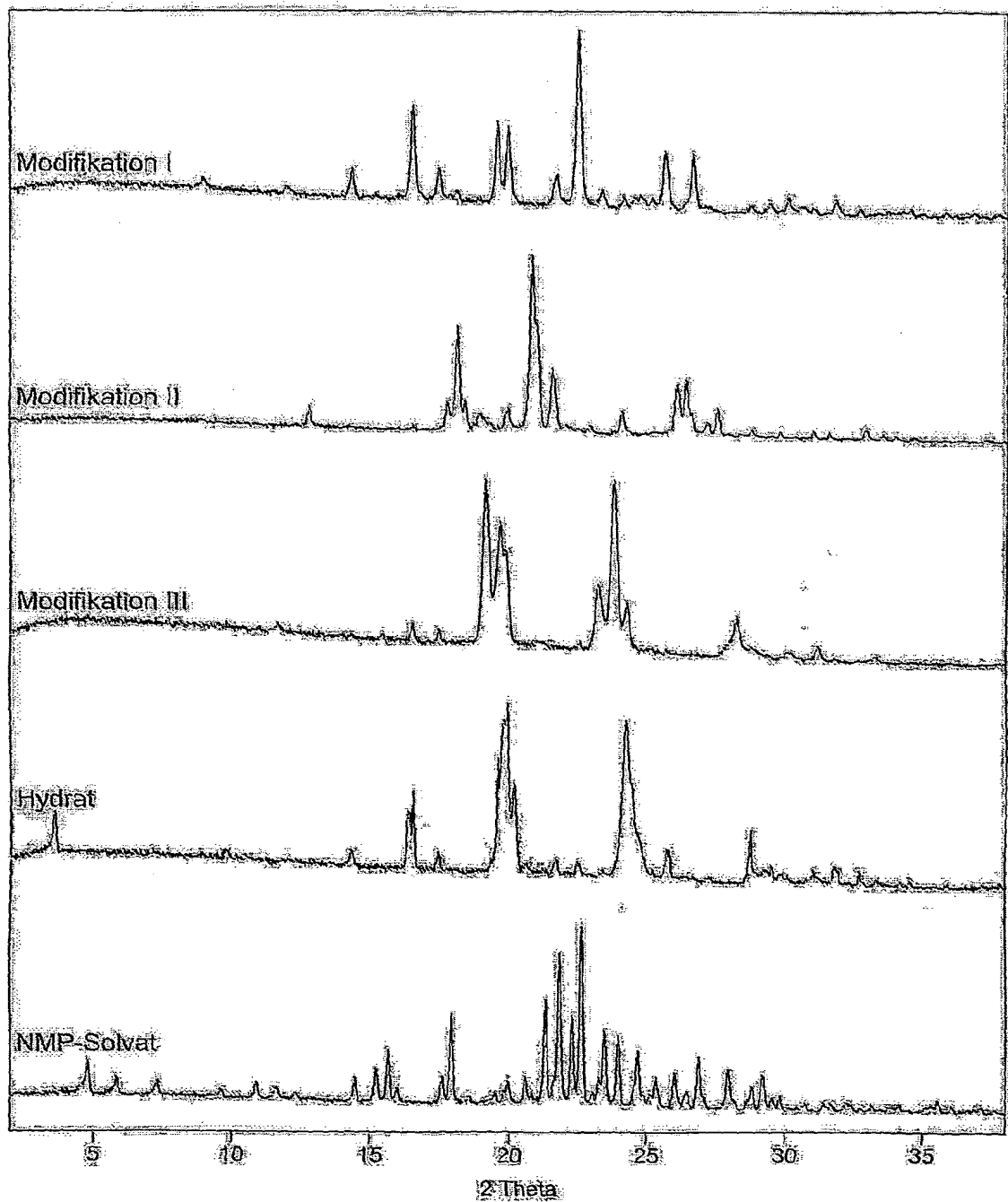


Abb. 3: IR-Spektren

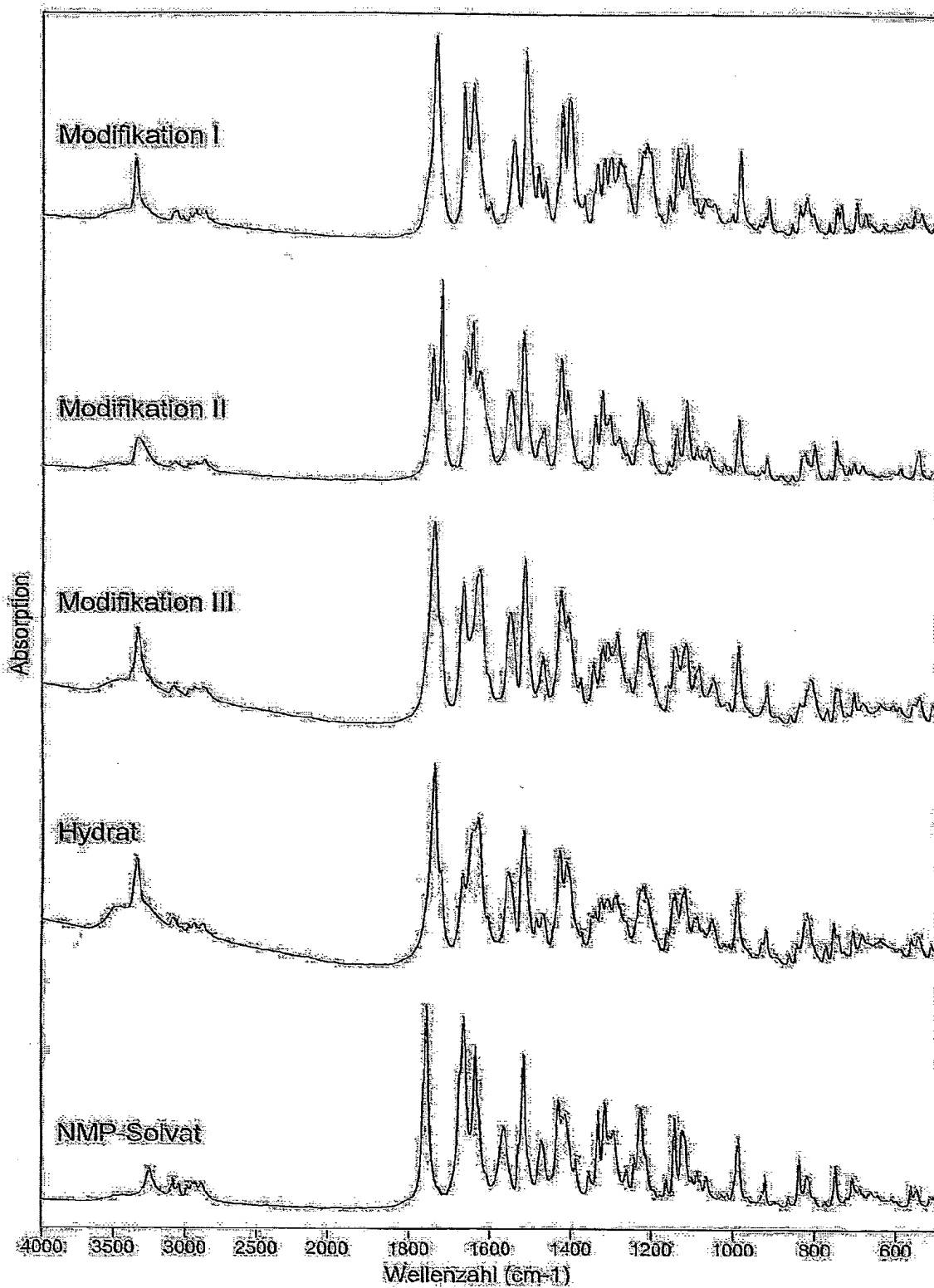


Abb. 4
Raman-Spektren

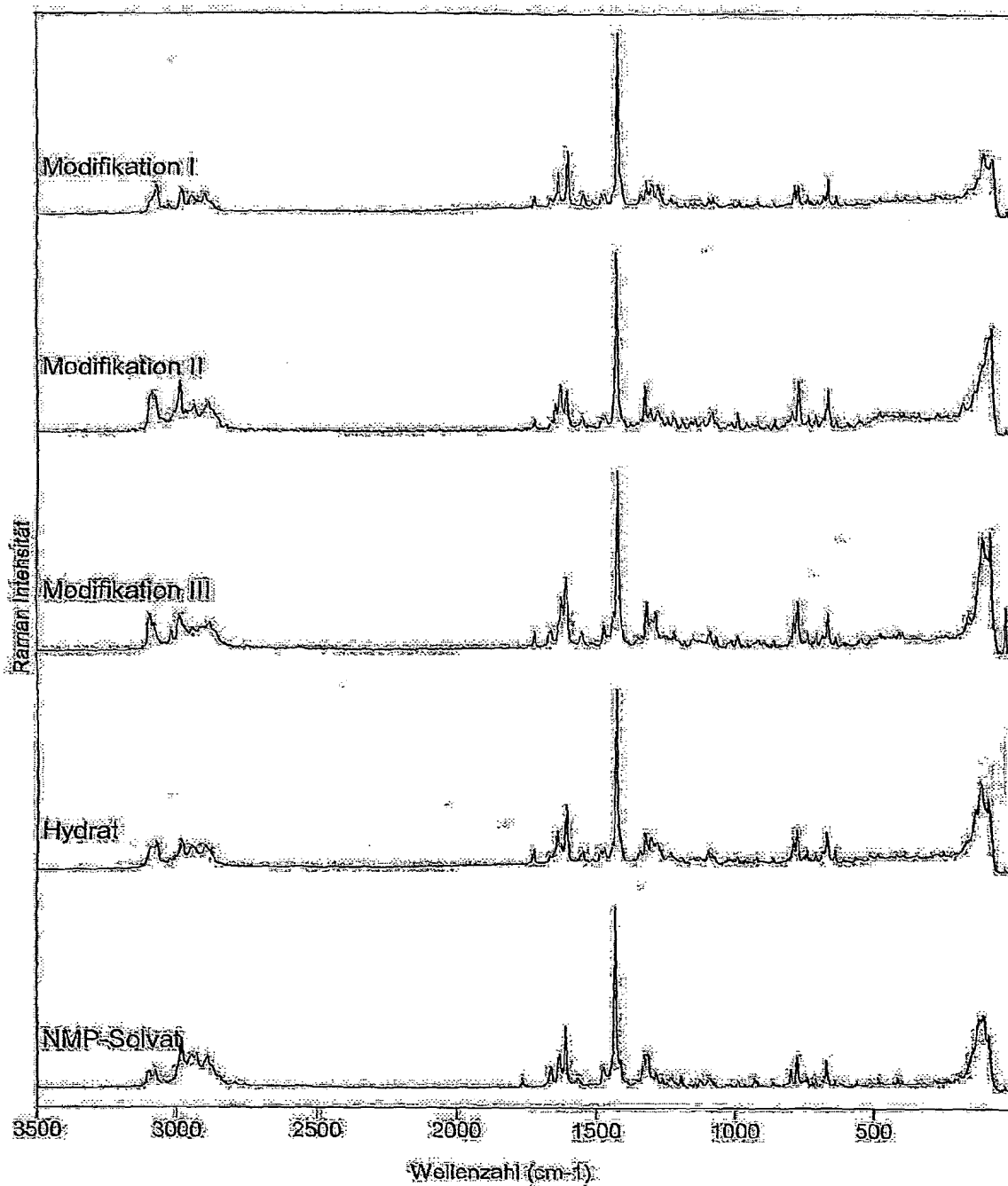


Abb. 5
FIR-Spektren

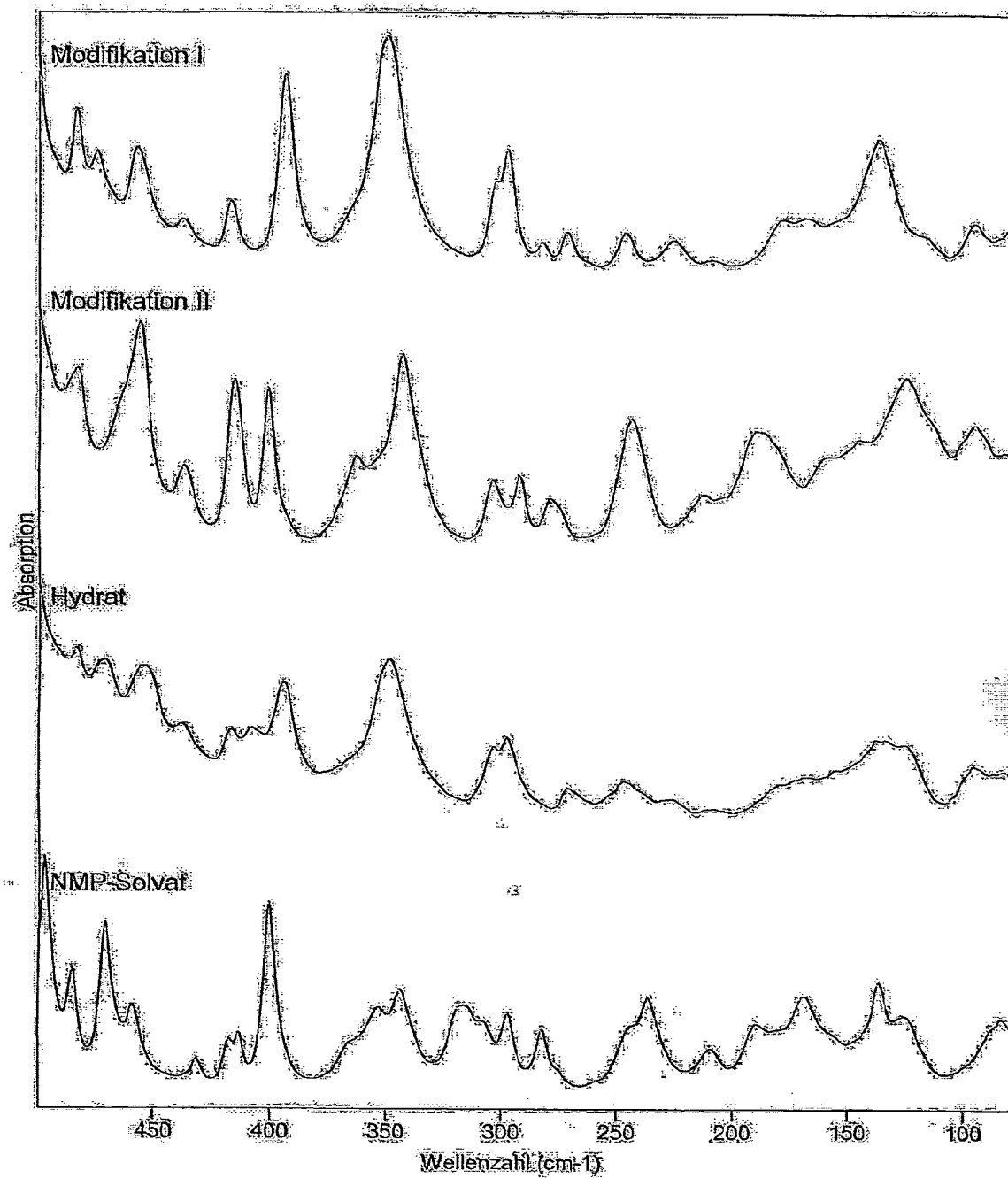


Abb. 6
NIR-Spektren

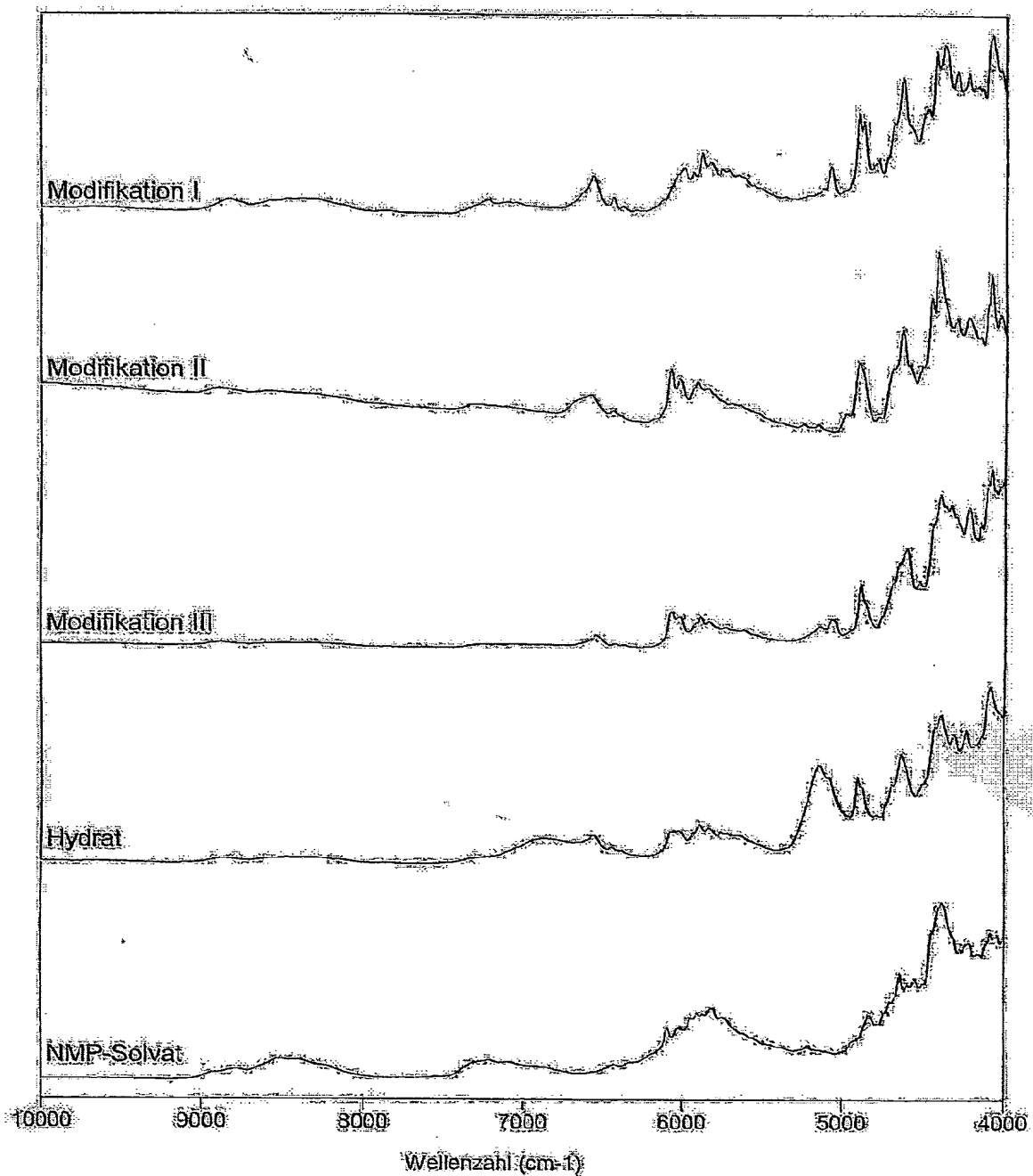


Abb. 7: DSC-Thermogramm (amorphe Form)

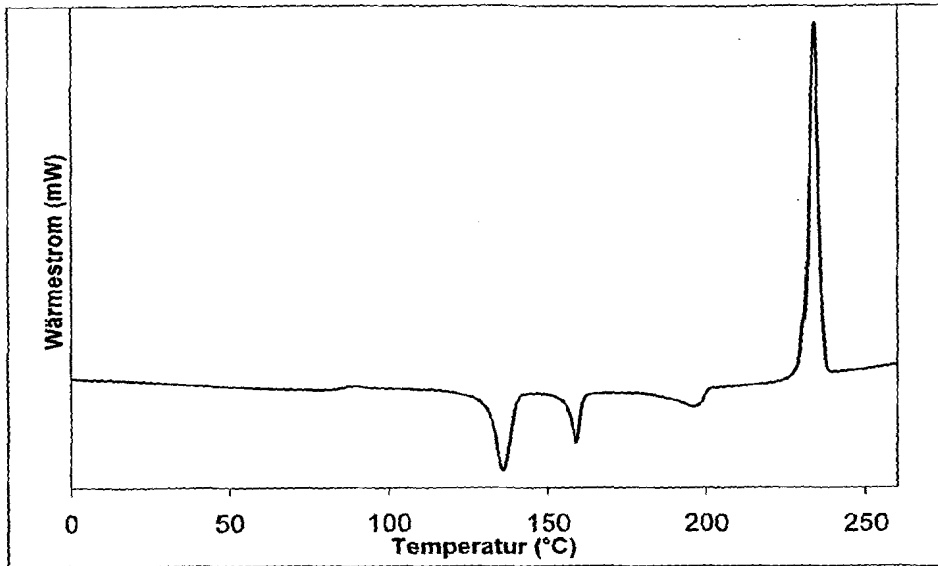


Abb. 8: Röntgendiffraktogramm (amorphe Form)

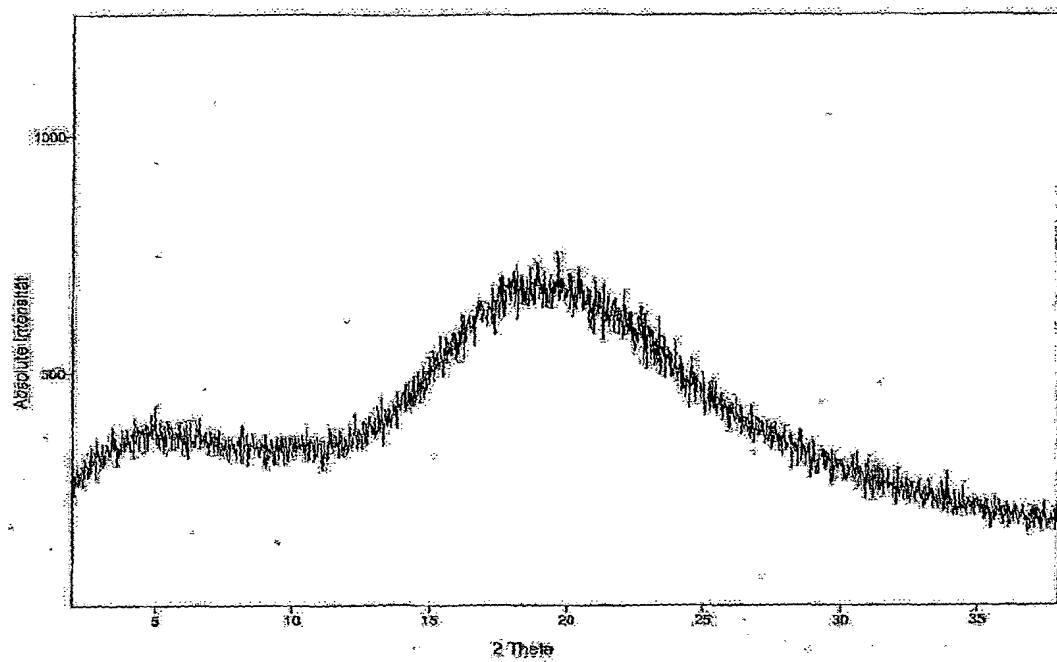


Abb. 9: IR-Spektrum (amorphe Form)

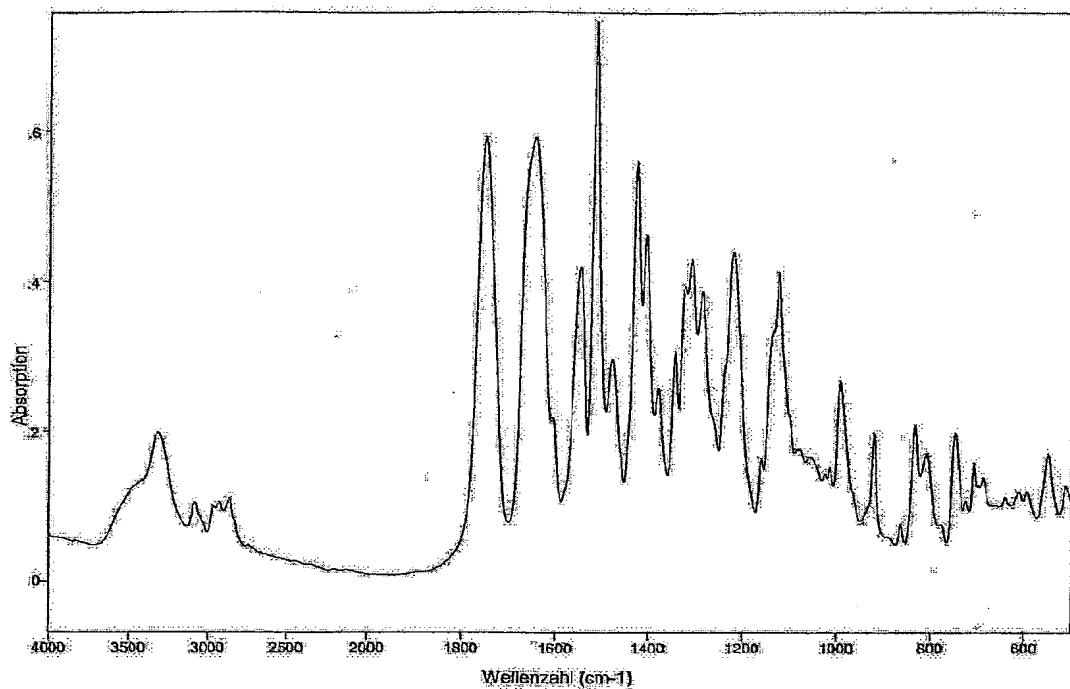


Abb. 10: Raman-Spektrum (amorphe Form)

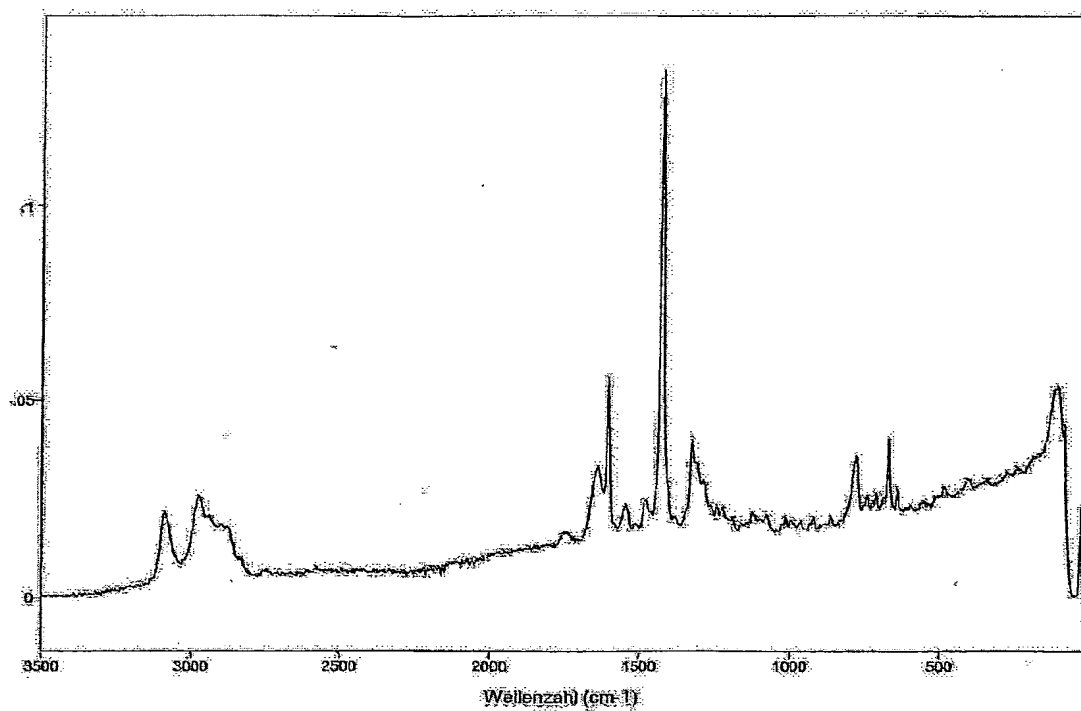


Abb. 11: FIR-Spektrum (amorphe Form)

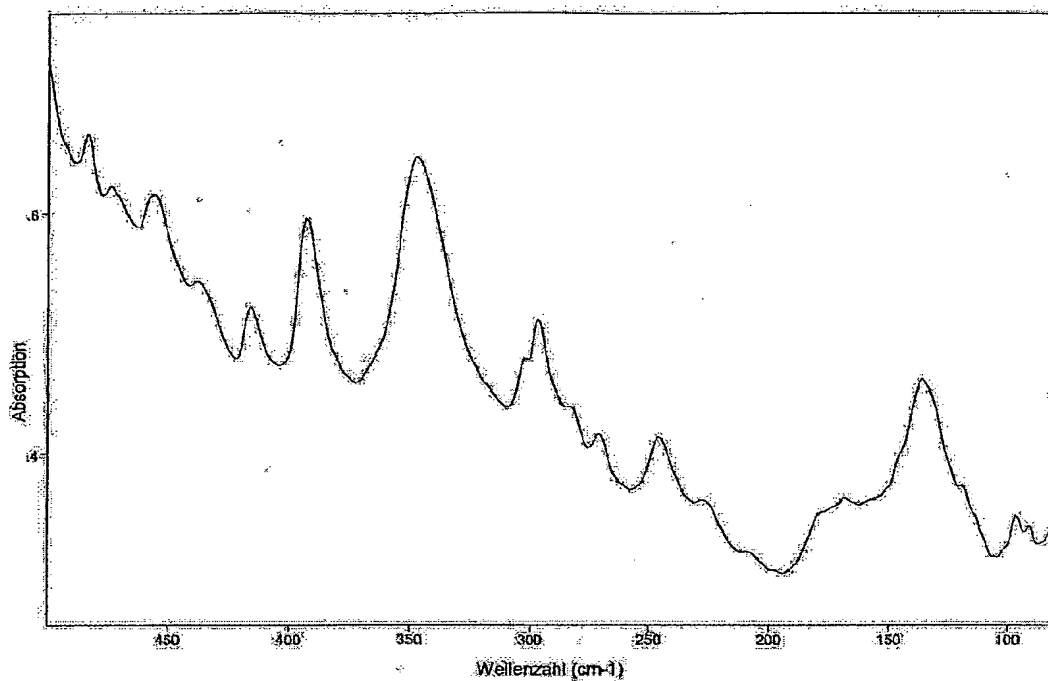
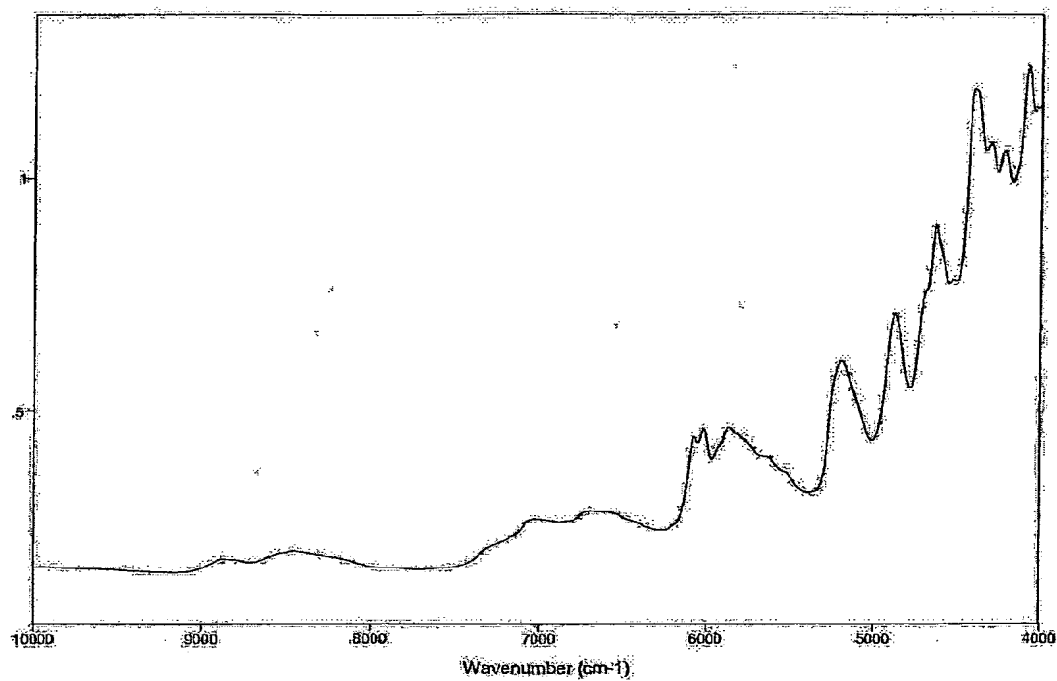


Abb. 12: NIR-Spektrum (amorphe Form)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

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, 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,Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44.	1-14
X,Y	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2 January 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130].	1-14
X,Y	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5.	1-14
	-/--	

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 9 February 2007	Date of mailing of the international search report 22/02/2007
---	---

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 Weisbrod, Thomas
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009202

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28 July 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3.	1-14
X,Y	ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., vol. 48, 22 September 2005 (2005-09-22), pages 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5.	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUICHI [JP]; ONO ERI) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application Titel; Zusammenfassung.	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document.	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 86, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009202

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 claim 13 relates 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/EP2006/009202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A1	05-07-2001	AR 032436 A1 12-11-2003
			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
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CN 1900074 A 24-01-2007
			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
			HR 20060251 A2 31-12-2006
			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 10129725	A1	02-01-2003	BG 108443 A 31-03-2005
			BR 0210941 A 08-06-2004
			CA 2451258 A1 03-01-2003
			CN 1523986 A 25-08-2004
			CZ 20033451 A3 17-03-2004
			EE 200400020 A 15-04-2004
			WO 03000256 A1 03-01-2003
			EP 1411932 A1 28-04-2004
			HR 20040042 A2 30-04-2005
			HU 0400240 A2 30-08-2004
			JP 2004534083 T 11-11-2004
			MX PA03011519 A 28-10-2004
			NZ 530223 A 29-07-2005
			US 2004242660 A1 02-12-2004
ZA 200309799 A 20-12-2004			
WO 2004060887	A	22-07-2004	AU 2003296728 A1 29-07-2004
			CA 2512504 A1 22-07-2004
			DE 10300111 A1 15-07-2004
			EP 1583761 A1 12-10-2005
			JP 2006513227 T 20-04-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005068456 A	28-07-2005	AR 047389 A1	18-01-2006
		AU 2004313694 A1	28-07-2005
		CA 2553237 A1	28-07-2005
		CN 1906191 A	31-01-2007
		DE 102004002044 A1	04-08-2005
		EP 1720866 A1	15-11-2006
		US 2005182055 A1	18-08-2005
WO 0147949 A1	05-07-2001	AU 2225901 A	09-07-2001
		BR 0016316 A	03-12-2002
		CA 2395948 A1	05-07-2001
		CN 1413218 A	23-04-2003
		EP 1245573 A1	02-10-2002
		RU 2222544 C1	27-01-2004
		US 2003009050 A1	09-01-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

<p>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02</p>		
<p>Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC</p>		
<p>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</p>		
<p>Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P</p>		
<p>Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p>		
<p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data</p>		
<p>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</p>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44.	1-14
X, Y	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130].	1-14
X, Y	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22. Juli 2004 (2004-07-22) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5.	1-14
	-/--	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</p>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*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</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p style="text-align: center;">9. Februar 2007</p>		<p>Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p style="text-align: center;">22/02/2007</p>
<p>Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde</p> <p style="text-align: center;">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</p>		<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p style="text-align: center;">Weisbrod, Thomas</p>

3

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28. Juli 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3.	1-14
X,Y	ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., Bd. 48, 22. September 2005 (2005-09-22), Seiten 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5.	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUICHI [JP]; ONO ERI) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Titel; Zusammenfassung.	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document.	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, Bd. 86, Nr. 1, Januar 1997 (1997-01), Seiten 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document.	1-14

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 sich Anspruch 13 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/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A1	05-07-2001	AR 032436 A1 12-11-2003
			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
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CN 1900074 A 24-01-2007
			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
			HR 20060251 A2 31-12-2006
			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 10129725	A1	02-01-2003	BG 108443 A 31-03-2005
			BR 0210941 A 08-06-2004
			CA 2451258 A1 03-01-2003
			CN 1523986 A 25-08-2004
			CZ 20033451 A3 17-03-2004
			EE 200400020 A 15-04-2004
			WO 03000256 A1 03-01-2003
			EP 1411932 A1 28-04-2004
			HR 20040042 A2 30-04-2005
			HU 0400240 A2 30-08-2004
			JP 2004534083 T 11-11-2004
			MX PA03011519 A 28-10-2004
			NZ 530223 A 29-07-2005
US 2004242660 A1 02-12-2004			
ZA 200309799 A 20-12-2004			
WO 2004060887	A	22-07-2004	AU 2003296728 A1 29-07-2004
			CA 2512504 A1 22-07-2004
			DE 10300111 A1 15-07-2004
			EP 1583761 A1 12-10-2005
			JP 2006513227 T 20-04-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005068456 A	28-07-2005	AR 047389 A1 AU 2004313694 A1 CA 2553237 A1 CN 1906191 A DE 102004002044 A1 EP 1720866 A1 US 2005182055 A1	18-01-2006 28-07-2005 28-07-2005 31-01-2007 04-08-2005 15-11-2006 18-08-2005
WO 0147949 A1	05-07-2001	AU 2225901 A BR 0016316 A CA 2395948 A1 CN 1413218 A EP 1245573 A1 RU 2222544 C1 US 2003009050 A1	09-07-2001 03-12-2002 05-07-2001 23-04-2003 02-10-2002 27-01-2004 09-01-2003

(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
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039122 A2

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009178

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. September 2006 (21.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 047 561.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) 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).

(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:

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

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 ADMINISTERABLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS WITH RAPID ACTIVE PRINCIPLE RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN MIT SCHNELLER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention concerns solid orally administerable 5-chlorine pharmaceutical dosage forms with rapid active principle release 5-chlorine-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophene carboxamide, which are in amorphous form and/or contain thermodynamically metastable crystal modification and have a rapid active principle release, and to methods for the production thereof, their use as medicaments, their use for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases as well as to their use 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-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung 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.



WO 2007/039122 A2

Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung

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 in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung 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.

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 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 der Formulierungsentwicklung sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C) und 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 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Kristallmodifikation I bezeichnet wird.

In WO 2005/060940 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP (*United States Pharmacopeia*)-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen enthalten, eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-

oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden. Die weiteren Bedingungen dieser in vitro Freisetzungsuntersuchungen gemäß USP-Freisetzungsmethode sind im experimentellen Teil beschrieben (sink-Bedingungen). Die freizusetzende Menge von 80 % des Wirkstoffes (I) bezieht sich auf die in der Darreichungsform enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I).

Bevorzugt sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt.

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

Bevorzugt kann der Wirkstoff (I) in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form und/oder in Form einer oder mehrerer thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene

Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu

5 kristallinem, mikronisiertem Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich

10 zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens

15 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten

20 die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen

25 Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisiertem Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und

30 setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte

35 von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere

Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen können 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 eingesetzt werden.

Zur Amorphisierung von Wirkstoffen und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung dieser Wirkstoffformen in Formulierungen sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstellmethoden möglich. Häufig werden die Lösemethode, das Schmelzverfahren oder eine Kombination dieser beiden Verfahren eingesetzt [Chiou, W.L.; Riegelman, S., „Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems“, Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (1971), 1281-1302; Ford, J. L., „The Current Status of Solid Dispersions“, Pharm. Acta Helv. 61 (1986), 69-88; Rasenack, N., „Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development, Part III: Drug delivery systems containing the drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo characterization“, Pharmazeutische Industrie 67, Nr. 5 (2005), 583-591].

Für den kristallinen Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da dieser nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen verwendet werden müssen. Eine Ausnahme bildet reine Essigsäure als geeignetes Lösemittel für den kristallinen Wirkstoff (I) – ein geeignetes Herstellverfahren ist im experimentellen Teil beschrieben.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Löseverfahren vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der gelösten Komponenten, vor.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung des amorphen Zustandes des Wirkstoffes (I) in den pharmazeutischen Zubereitungen ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

Für das Schmelzverfahren geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Harnstoff, Citronensäure, Stearinsäure, Zucker, Zuckeralkohole wie beispielsweise Mannitol oder Xylitol und hydrophile Polymere wie beispielsweise Polyethylenglykole (PEG), Polyethylenoxide, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Hydroxypropylcellulose (HPC), gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Gemische dieser Hilfsstoffe. Bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole, Gemische von Polyethylenglykolen und Gemische von einem oder mehreren Polyethylenglykolen mit einem oder mehreren anderen geeigneten Hilfsstoffen, besonders bevorzugt Polyethylenglykole und Gemische von Polyethylenglykolen, insbesondere Polyethylenglykole. Der Wirkstoff (I) wird dem geschmolzenen Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffgemisch zugegeben und die Temperatur so weit erhöht, bis eine klare Schmelze vorliegt oder der Wirkstoff (I) und der/die Hilfsstoff(e) werden zunächst gemischt und anschließend geschmolzen. Nach dem Aufschmelzen wird abgekühlt und anschließend zerkleinert, so dass vorzugsweise ein Pulver oder Granulat vorliegt, das man auch als „feste Lösung“ bezeichnen kann. Alternativ kann die Schmelze nach Zerkleinerung beispielsweise auch in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden, gegebenenfalls nach Zumischung geeigneter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Schmelzverfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau während des Schmelzprozesses pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet. 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.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Schmelze, vor.

Besonders bevorzugt zur Herstellung von Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsformen ist 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].

Auch bei diesem Herstellverfahren ist durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form bzw. in Form metastabiler Kristallmodifikationen wird bevorzugt in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethylenglykol, Polymethacrylat, Polymethylmethacrylat, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder von Gemischen verschiedener Polymere durchgeführt. Bevorzugt ist als Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

- 10 Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 40 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

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

- 20 Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 0.2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyethylenglykol, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymeren, gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) 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 oder thermodynamisch metastabilen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.

- 30 Das beispielsweise durch die Lösemethode, das Schmelz- oder das Schmelzextrusionsverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikation(en) enthaltende Produkt kann unterschiedlich weiterverarbeitet werden:

Es kann beispielsweise zerkleinert werden und als Pulver oder Granulat verabreicht werden, gegebenenfalls nach Abfüllung als Sachet oder in Kapseln. Dabei können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe zugesetzt werden wie beispielsweise Füllstoffe, Fließregulierungsmittel, Adsorbentien, Netzmittel, Aromen und Farbstoffe.

- 5 Weiterhin kann das den Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltende Produkt zu Tablettenformulierungen weiterverarbeitet werden. Dazu kann es geschnitten, gemahlen und mit üblichen Tablettierhilfsstoffen wie Füllstoffen und Trockenbindemitteln (beispielsweise Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol,
- 10 Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose, Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine), Zerfallsförderern/Sprengmittel (beispielsweise Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxy-methylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke,
- 15 Reisstärke oder Kartoffelstärke), Schmier-, Gleit-, und Fließregulierungsmitteln wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole, Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat, Adsorbentien, Aromen und Farbstoffen gemischt, zu Tabletten verpresst und diese
- 20 gegebenenfalls anschließend noch lackiert 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 Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxiden. Bei den Tabletten handelt es sich vorzugsweise um
- 25 schnell zerfallende Tabletten mit einer Zerfallszeit von maximal 30 Minuten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung, wobei mit Hilfe der Lösemethode, vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzverfahrens, ganz besonders bevorzugt mit Hilfe der Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabiler Kristallmodifikation enthaltende feste Lösung bzw. Extrudat

30 hergestellt wird, welche(s) dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden oder mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsmitteln (s.o.) gemischt und anschließend vorzugsweise mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterhin kann das durch Schmelzverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder metastabiler Kristallmodifikation enthaltende Produkt in Form multipartikulärer Darreichungsformen hergestellt werden. Unter dem Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die aus mehreren kleinen Partikeln wie
5 beispielsweise sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel 0.5 bis 3.0 mm. Die geschnittenen und ausgerundeten Extrudate oder kleinformatischen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können gegebenenfalls lackiert werden und in Kapseln abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit
10 Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

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

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls
20 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. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation(en) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung,
30 enthaltend amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen 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. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, 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. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die 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) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung.

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, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

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 Gewichtsprozente.

Experimenteller Teil

Die in vitro Freisetzungsbefreiungen werden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) bei einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 mL einer Acetatpufferlösung von pH 4.5, die hergestellt wird aus 29.9 g Natriumacetatdihydrat und 16.6 mL Eisessig in 10 L Wasser.

Die Untersuchungen erfolgen dabei unter sink- oder non-sink-Bedingungen.

Sink-Bedingungen: Die Bestimmung der Wirkstofffreisetzungsbefreiung erfolgt unter sink-Bedingungen. Je nach zu prüfender Wirkstoffdosis kann zur Einstellung der sink-Bedingungen ein Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat eingesetzt werden. Die Löslichkeit des Mediums für den Wirkstoff (I) wird ggf. durch Zusatz von Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat, so eingestellt, dass sie um den Faktor 3 bis 10 höher ist als die Sättigungslöslichkeit der zu prüfenden Wirkstoffdosis.

Non-sink-Bedingungen: Die Untersuchungen zur Überprüfung der Übersättigung (Löslichkeitserhöhung) erfolgen ohne Zusatz eines Tensids und mit einer freizusetzenden Dosis von 20 mg Wirkstoff (I).

Die im Folgenden beschriebenen in vitro Freisetzungsbefreiungen wurden unter non-sink-Bedingungen durchgeführt, um das Übersättigungsverhalten der Beispielformulierungen zu demonstrieren.

Vergleichsformulierungen:

Zur Verdeutlichung des Übersättigungsverhaltens der Beispielformulierungen 1 bis 6 (s. u.) wurden als Vergleich die in vitro Freisetzungsbefreiungen (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I sowie einer schnell freisetzbaren, durch Wirbelschichtgranulation hergestellten Tablettenformulierung enthaltend mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I bestimmt.

Vergleichformulierung 1.1

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten ($X_{50} = 4 \mu\text{m}$; $X_{90} = 10 \mu\text{m}$) kristallinen Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	23	34	41	44

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Vergleichsformulierung 1.2

- In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) einer Tablettenformulierung enthaltend 10 mg mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg durch Applikation von 2 Tabletten je Vessel:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	46	50	52	52

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Bei der Tablettenformulierung handelte es sich um die in WO 2005/060940 im experimentellen Teil unter Ziffer 5.1 hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellung beschriebenen Tablette B, die anschließend noch lackiert worden ist mit folgender Zusammensetzung des Lacks (in mg/Tablette):

- | | | |
|----|------------------------------------|----------|
| 10 | Hydroxypropylmethylcellulose 15 cp | 1.5 mg |
| | Polyethylenglykol 3.350 | 0.5 mg |
| | Titandioxid | 0.485 mg |
| | Eisenoxid rot | 0.015 mg |

Beispielformulierung 1:

- 15 Wirkstoffschmelze in PEG 6000 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation:

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	200 g
Polyethylenglykol 6000	<u>1.800 g</u>
	2.000 g

- 20 Herstellung:

Polyethylenglykol wird in einem heizbaren Reaktionsgefäß (mit Rührer und Temperaturfühler) geschmolzen. Nach Erreichen einer Temperatur von ca. 210°C wird der mikronisierte Wirkstoff (I) zugegeben und weiter geheizt. Nach Erreichen einer Temperatur von 220-230°C wird die klare

Schmelze in Bleche abgelassen und diese mit Hilfe von Trockeneis gekühlt. Nach Raspeln erfolgt die Zerkleinerung in einer Prallmühle, so dass ein pulverförmiges Produkt entsteht.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 1 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	48	71	82	87

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 5 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 1 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 2:

Schmelzextrudat mit Hydroxypropylcellulose enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

10	Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	450 g
	Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-M, Nisso)	3900 g
	Xylitol	<u>900 g</u>
		5250 g

Herstellung:

- 15 Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistriz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20 °C (Zone 1), 100 °C (Zone 2), 174 °C (Zone 3) und 194 °C (Zonen 4-8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten
- 20 und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 2 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraktion < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	36	66	85	90

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 2 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 3:

- 5 Schmelzextrudat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend amorphem Wirkstoff (I):

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	220 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25, BASF)	1985 g
Xylitol	<u>245 g</u>
	2450 g

- 10 Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Polyvinylpyrrolidon und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20°C (Zone 1), 100°C (Zone 2), 180°C (Zone 3) und 200°C (Zonen 4-8
15 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraction < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	66	93	97	97

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 20 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 3 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.4 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 4:

Tabletten enthaltend Wirkstoff (I) in metastabiler Kristallmodifikation in Form einer PEG-Schmelze

- 25 Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-PEG 6000-Schmelze (s. Beispiel 1)	100 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	270 mg
	Mannitol (Pearlitol SD 200, Roquette)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Eine Wirkstoff (I)-PEG-Schmelze wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 4 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	65	78	88	93

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 4 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 5:

Tabletten enthaltend amorphen Wirkstoff (I) in Form eines HPC-Schmelzextrudates

Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-HPC-Extrudat (s. Beispiel 2)	117 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	253 mg
	Milchzucker (Tabletose, Meggle)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Ein Wirkstoff (I)-HPC-Schmelzextrudat wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.4 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 5 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	100	101	101	101

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 5 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.5 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 6:

Nach der Lösemethode hergestelltes Granulat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form:

	Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	4.0 g
25	Polyvinylpyrrolidon 25	28.0 g
	Eisessig (Essigsäure rein)	<u>140.0 g</u>
		172.0 g

Herstellung:

In einem Rotationsverdampfer wird Wirkstoff (I) in Eisessig bei einer Temperatur von ca. 90 – 100°C gelöst und das Lösemittel anschließend unter Vakuum abdestilliert. Die verbleibende Masse wird grob zerkleinert und in einen Vakuumtrockenschrank überführt. Im Vakuum erfolgt die
5 Trocknung für ca. 48 Stunden bei einer Temperatur von 100 – 120 °C. Das Granulat wird gemörsert und gesiebt (< 1 mm).

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 6 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	79	82	83	83

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 6 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I)
10 (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Bioverfügbarkeit**1) Vergleichsstudie in Ratten (3 mg/kg)**

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden männlichen Wistar-Ratten jeweils 3 mg/kg
15 Wirkstoff (I) appliziert:

- a) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
- b) in Form der Beispielformulierung 2 (suspendiert in Wasser)
- c) in Form der Beispielformulierung 3 (suspendiert in Wasser)
- d) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristall-
20 modifikation I (suspendiert in 0.5%iger wässriger Methylhydroxyethylcellulose (Handelsname: Tylose MH 300))

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	2.45	0.818	0.721	0.240
Beispielformulierung 2	2.70	0.900	0.996	0.332
Beispielformulierung 3	2.79	0.931	0.961	0.320
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	0.762	0.254	0.222	0.074

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation und Beispielformulierungen 2 und 3 enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form weisen im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.2 für Beispielformulierung 1; Faktor 3.5 für Beispielformulierung 2 und Faktor 3.7 für Beispielformulierung 3).

2) Vergleichstudie in Hunden (150 mg/kg)

10 Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 Beagle-Hunden jeweils 150 mg/kg Wirkstoff (I) cross-over appliziert:

e) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)

f) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der Kristallmodifikation I (suspendiert in wässriger Methylhydroxyethylcellulose (0.5 %) (Handelsname: Tylose MH 300) unter
15 Zusatz von 2% Solutol HS 15)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	44.5	0.297	7.54	0.050
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	12.2	0.081	2.22	0.015

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.6).

3) Vergleichstudie in Hunden (20 mg pro Hund entsprechend ca. 2 mg/kg)

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 weiblichen Beagle-Hunden jeweils 20 mg (also ca. 2 mg/kg) Wirkstoff (I) in Form folgender Tablettenformulierungen cross-over appliziert:

- 10 a) in Form der Vergleichsformulierung 1.2 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)
b) in Form der Beispielformulierung 4 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Vergleichsformulierung 1.2	1.84	0.938	0.447	0.228
Beispielformulierung 4	2.71	1.39	0.665	0.341

15 Ergebnis:

Beispielformulierung 4 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Vergleichsformulierung 1.2 (Tablette enthaltend kristallinen

mikronisierten Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I) eine verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor ca. 1.5).

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 schneller Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 5 (a) sie Wirkstoff (I) in amorpher Form oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthält und
 - (b) 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von weniger als 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 10 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in *in vitro* Freisetzungsversuchen unter non-sink-Bedingungen im Vergleich zu mikronisiertem Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen
 - 15 Kristallmodifikation I Übersättigungsverhalten zeigt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in *in vitro* Freisetzungsversuchen gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) unter non-sink-Bedingungen in 900 mL Acetatpuffer bei pH 4.5 ohne Tensidzusatz bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers von
 - 20 75 UpM in einem Zeitraum von einer Stunde bei einer zu prüfenden Gesamtwirkstoffmenge von 20 mg Wirkstoff (I) mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) freisetzt als 20 mg mikronisierter Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I.
5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über eine Lösemethode amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
 - 25
6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Essigsäure als Lösemittel eingesetzt wird, und ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, zugesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach der
 - 30 Lösemethode vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.

7. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Granulat gemäß Anspruch 5.
8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 7 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
- 5 9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Lösemethode eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkt-
10 tablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über ein Schmelzverfahren amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein
15 oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise ein Polyethylenglykol, bei dem Schmelzverfahren eingesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.
12. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltende Wirkstoffschmelze gemäß Anspruch 10.
- 20 13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 12 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe des Schmelzverfahrens eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch
25 geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
15. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert oder in eine thermodynamisch
30 metastabile Kristallmodifikation überführt wird.

16. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 40 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 0.1 bis 20 % vorliegt.
17. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 0.2 bis 40 % als Weichmacher für das Polymer und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
18. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.
19. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Schmelzextrudat gemäß Anspruch 15.
20. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 19 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
21. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
22. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, 10 bis 12 und 15 bis 19.
23. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel 0.5 bis 3.0 mm beträgt.
24. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23.
25. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 24 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.

26. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 22 bis 25 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der geschnitten wird.
- 5 27. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
29. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer schnellen, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
- 10 30. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
31. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15 32. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 20 33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
- 25 34. 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) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.
- 30 35. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff

(I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstoff-freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert.

(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
19. April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/042146 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009373

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. September 2006 (27.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 048 824.2
10. Oktober 2005 (10.10.2005) 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). MISSELWITZ, Frank [DE/DE]; Wielandstr. 15, 69120 Heidelberg (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).

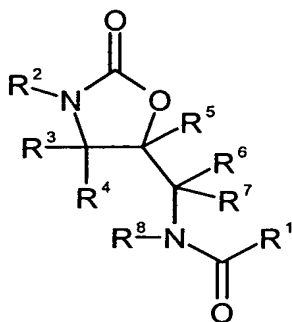
Veröffentlicht:

— 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: MICROANGIOPATHY TREATMENT AND PREVENTION

(54) Bezeichnung: BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON MIKROANGIOPATHIEN



(I) (57) Abstract: The invention relates to the use of Xa-factor selective inhibitors, in particular oxazolidinones of formula (I) for treating and/or preventing microangiopathies and to the use thereof for producing drugs for treating and/or preventing microangiopathies.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von von selektiven Faktor Xa-Inhibitoren, insbesondere von Oxazolidinonen der Formel (I), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.



WO 2007/042146 A1

Behandlung und Prophylaxe von Mikroangiopathien

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von selektiven Faktor Xa-Inhibitoren, insbesondere von Oxazolidinonen der Formel (I), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
5 und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

Oxazolidinone der Formel (I) sind aus WO 01/047919 bekannt und wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

Oxazolidinone der Formel (I) sind selektive Faktor Xa Inhibitoren und hemmen spezifisch nur FXa. Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen
10 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
15 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
20 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
25 Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass FXa Inhibitoren in Thrombosemodellen eine antithrombotische Wirkung zeigen ohne, oder nur geringfügig, verlängernd auf Blutungszeiten zu wirken (vergl. 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.

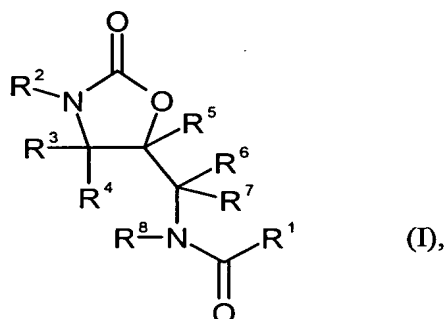
30 Mikroangiopathien sind ein durch Stenosierung und Thrombosierung kleiner und kleinster Gefäße bedingtes Krankheitsbild. Häufige Ursache von Mikroangiopathien sind embolisierende Mikrothromben aus proximalen Gefäßen, Endothelschädigungen mit überschießender Aktivierung von Thrombozyten und der Gerinnung. So stellen bei der Pathogenese der Mikroangiopathie

Endotheldefekte ein entscheidendes pathophysiologisches Substrat dar. Die normale, intakte Endothelauskleidung der Blutgefäße ist athrombogen. Bei Verletzungen treten thrombogene Eigenschaften des Endothels in den Vordergrund. Entstehende Thromben führen zur mikroangiopathischen Hämolyse, zum Verschluss kleiner Gefäße und zur Organischämie.

- 5 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass selektive Faktor Xa-Inhibitoren, insbesondere Oxazolidinone der Formel (I), auch zur Behandlung und Verhinderung von Mikroangiopathien geeignet sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von selektiven Faktor Xa-Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist insbesondere die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

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

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

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

- 20 sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

Bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

worin

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; 5 Imidazolinyll; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl,

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

10 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

15 wobei:

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

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

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

25 der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxy-methoxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

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

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

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

15 und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

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

wobei

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

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt ist hierbei die Verwendung von 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, Amino, Aminomethyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

10

R^2 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 (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

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

25

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

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; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxy-methoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

20 und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

25 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 worin

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

10 R² 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;

25 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Insbesondere bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin

R¹ für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch
einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

5 R² 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, SO₂ und O; oder bis zu zwei
Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-
oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

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

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R² für D-A- steht:

wobei:

5 der Rest „A“ für Phenylen steht;

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

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

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

wobei

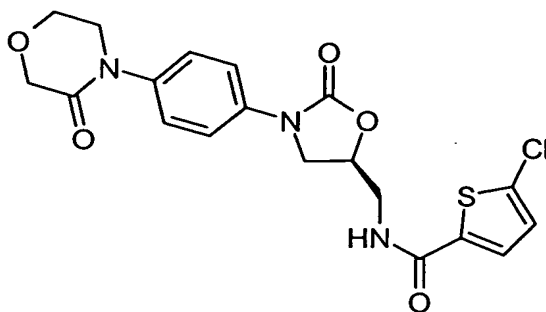
die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus

15 der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



20

sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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.

5 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
10 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).

Erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen, nachstehend auch als erfindungsgemäße
15 Verbindungen bezeichnet, 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
20 bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Verwendung der Enantiomeren oder Diastereomeren und ihrer jeweiligen Mischungen.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst
25 die vorliegende Erfindung die Verwendung sämtlicher 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.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-

sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-
essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-
säure und Benzoesäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze
üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kalium-
salze), 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,
10 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methyl-
morpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Ver-
bindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungs-
mittelmolekülen 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
15 Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung von 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
20 hydrolytisch).

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 (C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoff-
atomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-
Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden
Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im
allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

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

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

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

(C₂-C₆)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4
10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen
15 wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

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

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine
20 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*-
25 methylamino.

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden
30 Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

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

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

- 5 (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethoxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethoxy, Propionoxymethoxy, n-Butyroxymethoxy, i-Butyroxymethoxy, Pivaloyloxymethoxy, n-Hexanoyloxymethoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethoxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-
10 C₃)-Alkanoyloxymethoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy bevorzugt ist.

- (C₆-C₁₄)-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. (C₆-C₁₀)-Aryl ab.
15 Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

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

- (C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht
20 für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl,
25 Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

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

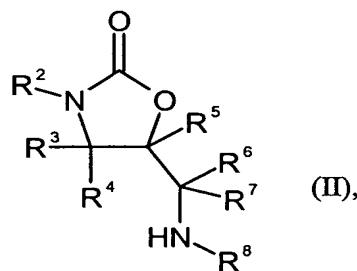
Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder

- Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

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

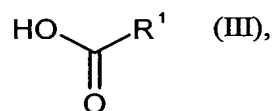
- 10 Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

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

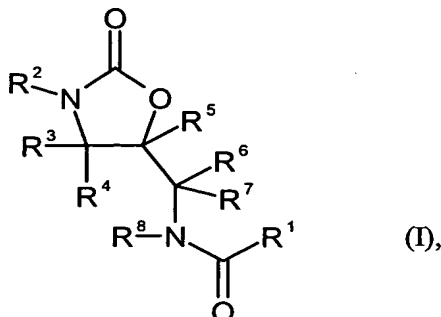


in welcher

der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 20 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)

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

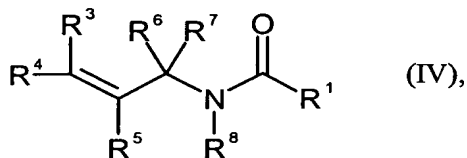


in welcher

- 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

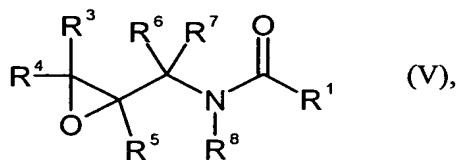
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



- 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,

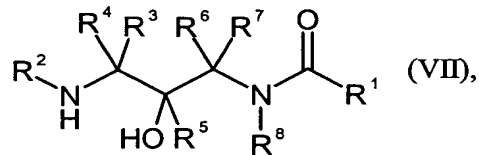
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)



5 in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

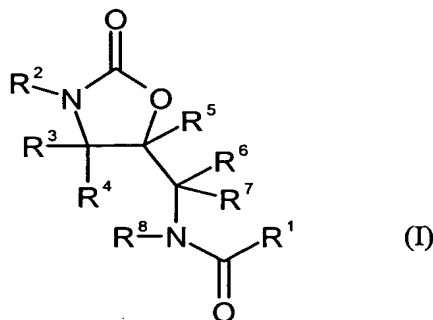


in welcher

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^2 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

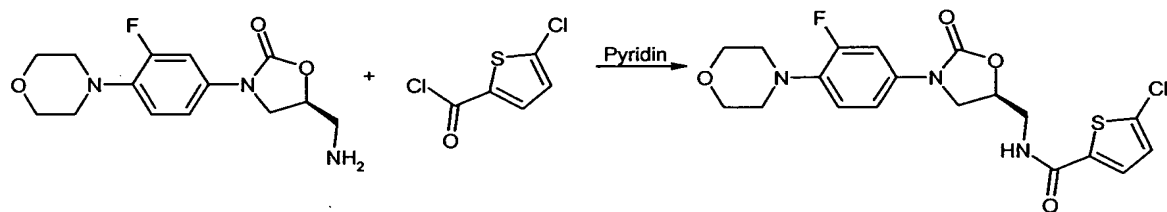
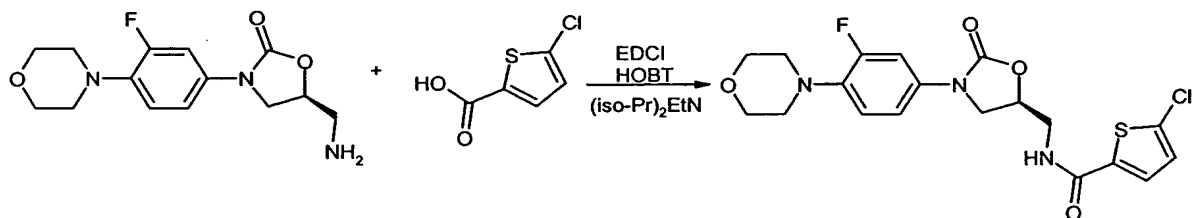
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

und/oder

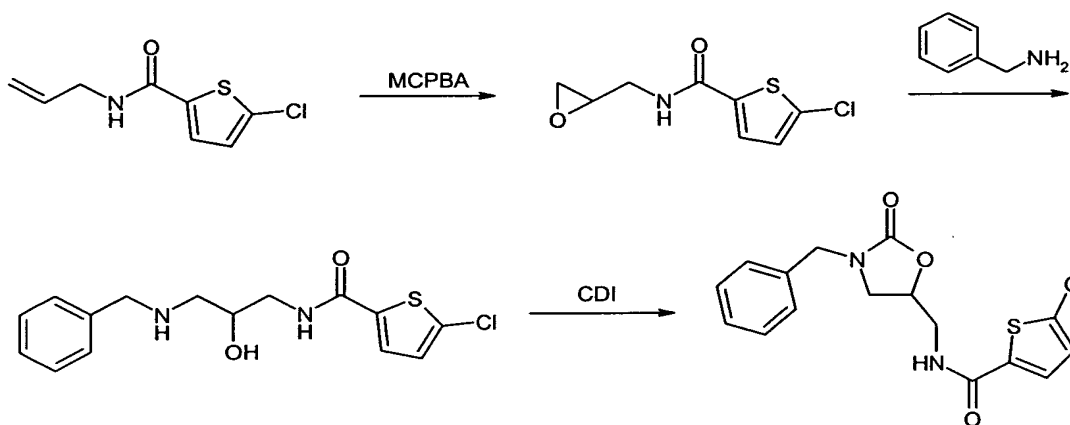
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

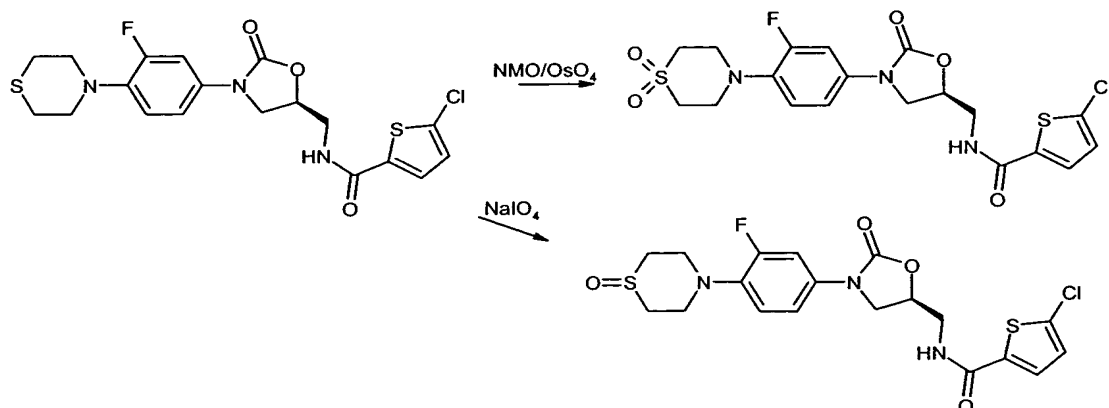
[A]



[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 • H₂O 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, Lithium-bis-(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 bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindung der Formel (I) 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.

Der Begriff der Mikroangiopathien im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst Verschluss Syndrome, die vor allem an der Haut und anderen Organen entstehen.

Der Begriff der Mikroangiopathien umfasst weiter die primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), wie die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). TTP ist charakterisiert durch das Auftreten intravasaler Gerinnung mit Ausbildung von Mikrothromben in kleinsten Gefäßen, die alle Organe befallen kann. Bei HUS handelt es sich um ein akutes Krankheitsbild, bei dem es zur Aggregation von Thrombozyten, Hämolyse, Thrombosierung in der Mikrozirkulation und zu konsekutivem Multiorganversagen kommt. Der Begriff der TMA umfasst auch sekundäre Formen, die insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten (Ciclosporin, Mitomycin, Metamizol u.a.), Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftreten.

Darüber hinaus können beispielsweise auch diabetische Mikroangiopathien (diabetische Retinopathie, Glomerulopathie, trophische Störungen, diabetisches Gangrän) sowie venöse

okklusive Erkrankungen der Leber, zerebrale Vaskulitis, und Mikrothrombosen der Plazenta, und damit die daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten, behandelt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung selektiver Faktor Xa-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Verschlussyndromen, insbesondere an der Haut und anderen Organen entstehenden Verschlussyndromen, von primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), insbesondere der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), von sekundären Formen der TMA, insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten, Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftretenden sekundären Formen der TMA, von diabetischen Mikroangiopathien, insbesondere diabetischer Retinopathie, Glomerulopathie, trophischen Störungen und diabetischem Gangrän, von venösen okklusiven Erkrankungen der Leber, zerebraler Vaskulitis und Mikrothrombosen der Plazenta sowie der daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Verschlussyndromen, insbesondere an der Haut und anderen Organen entstehenden Verschlussyndromen, von primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), insbesondere der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), von sekundären Formen der TMA, insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten, Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftretenden sekundären Formen der TMA, von diabetischen Mikroangiopathien, insbesondere diabetischer Retinopathie, Glomerulopathie, trophischen Störungen und diabetischem Gangrän, von venösen okklusiven Erkrankungen der Leber, zerebraler Vaskulitis und Mikrothrombosen der Plazenta sowie der daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten.

Bei fortschreitender Schädigung kommt es vor allem in hypoxämischen Arealen wie z.B. bei Retinopathien in der Netzhaut zu Gefäßneubildungen (Angiogenese) und damit zu Glaskörperblutungen und Netzhautablösungen. Die durch Gewebethromboplastin (Tissue Factor; TF) ausgelöste Aktivierung der Blutgerinnung fördert die Angiogenese. An diesem Prozess sind mehrere Proteasen (Faktor VIIa, TF-VIIa-Xa Komplex, Faktor FXa, Thrombin) und deren Rezeptoren, PAR1, PAR2 (Protease aktivierbare Rezeptoren), beteiligt. Durch Inhibition von Faktor Xa wird die Bildung von Thrombin gehemmt und damit die Aktivierung von PAR1, die weitere Generierung von VIIa durch Thrombin und damit wiederum die TF-VIIa medierte

Aktivierung von PAR1 und PAR2, sowie die Aktivierung von PAR2 durch FXa. Daher sind FXa Inhibitoren auch geeignet die bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen zu reduzieren oder zu verhindern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung selektiver Faktor Xa-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bei
5 Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von Mikroangiopathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines selektiven Faktor Xa-Inhibitors oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens einen selektiven Faktor Xa-Inhibitor in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von Mikroangiopathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens eines selektiven Faktor Xa-Inhibitors oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens einen selektiven Faktor Xa-Inhibitor in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bekämpfung von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

30 Die entsprechend der erfindungsgemäßen Verwendung herzustellenden oder erfindungsgemäß zu verwendenden Arzneimittel enthalten mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung,

üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.

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 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 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 Weichgelatinekapseln), 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 parenterale 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 Augenpräparationen, 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 (bei-

spielsweise 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, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Volumen.

Beispiele

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

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

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC₅₀-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
10 folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A.a.1) und A.a.2).

Vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

15 Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wird 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 werden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10
20 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 wird das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome[®] FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20
25 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 IC₅₀-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der
30 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 CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Trypsin[®] und Chromozym Plasmin[®]; Fa. Roche Diagnostics) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 5 405 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 IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird in vitro in Human- und 10 Kaninchenplasma 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 unmittelbar 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 Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden 15 Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin[®] von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance[®] RecombiPlastin, Fa. von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Ver- 20 doppelung 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 werden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wird 25 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 werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird 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 30 zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, 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 war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die

Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Auf diese Weise erhaltene Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

5

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

b.2) Arteriovenöses Shunt-Modell (Kaninchen)

Nüchterne männliche RattenKaninchen (Stamm: HSD CPB:WUEsd: NZW) mit einem Gewicht von 200-250 g werden durch intramuskuläre Gabe mit einer Rompun/
 10 Ketavet-Lösung narkotisiert (12,5 mg/kg bzw. 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wird in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher C.N. Berry *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* [Semin. Thromb. Hemost. (1994) 1996], 11322, 1209-1214 [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 Polyethylenschlauchs
 15 (PE 60) Venenkatheters zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch Katheter ist in der Mitte in einen weiteren, 3-4 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160, Becton Dickinson), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthält, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort
 20 gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene, eine Ohrvene oder oral mittels Schlundsonde den wachen Tieren verabreicht.

B. 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.

C. Herstellungbeispiele

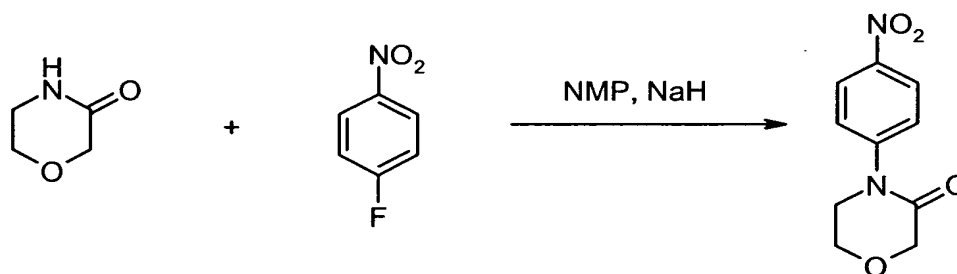
Ausgangsverbindungen

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)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (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.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,86 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,08 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,49 (s, 2 H, CH_2CO), 7,61 (d, 2 H, $^3J=8,95$ Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, $^3J=8,95$ Hz, CHCH)

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

5 Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

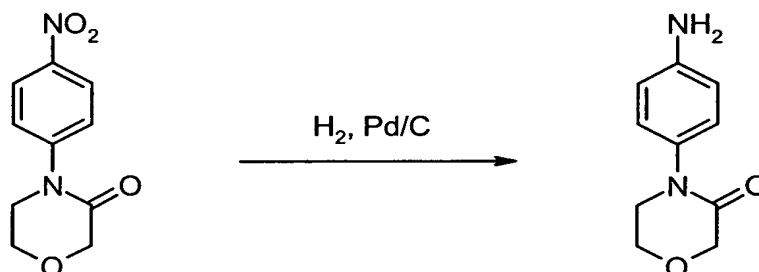
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

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

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

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

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



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.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,67 (m, 2 H, CH_2CH_2), 3,99 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,27 (s, 2 H, CH_2CO), 6,68 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, $^3J=8,71$ Hz, CHCH)

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

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

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

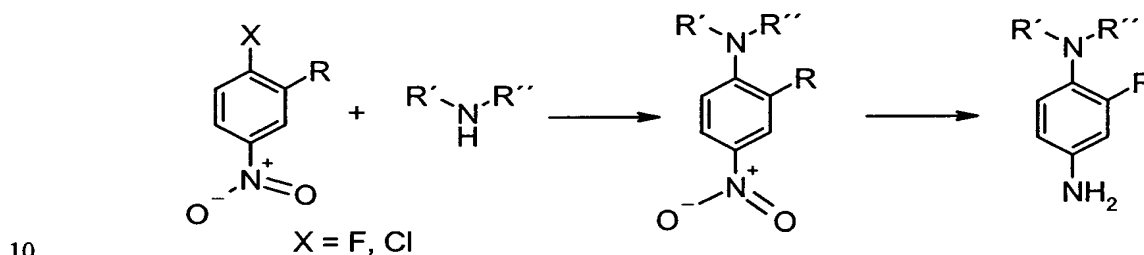
4-(N-Piperidonyl)anilin

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

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 MgSO₄ 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.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

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

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

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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

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

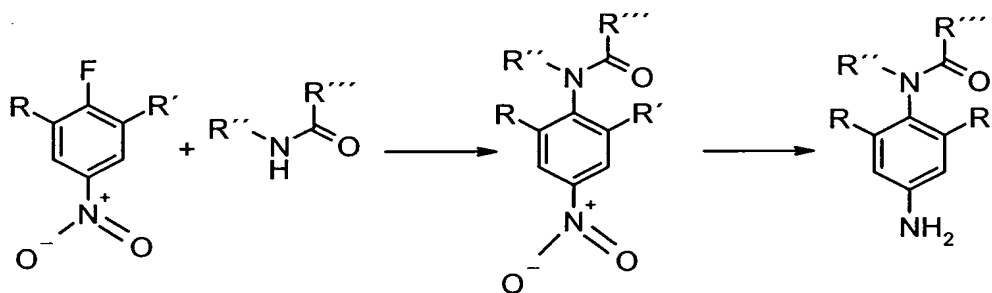
5 HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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



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

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

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

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

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

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

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

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

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

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

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 0 350 002):

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

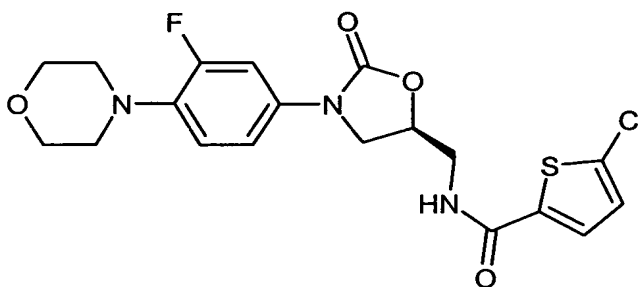
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Synthesebeispiele

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

Beispiel 1

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



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

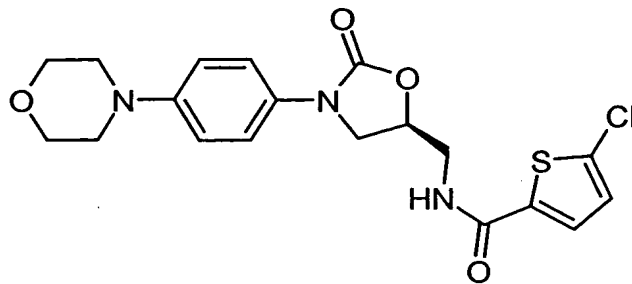
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

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

- 20 ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

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



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

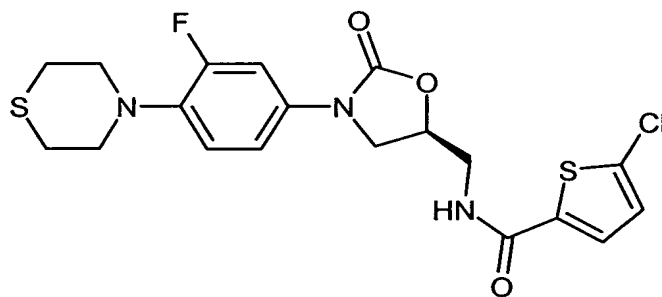
Smp.: 198°C;

5 IC₅₀-Wert = 43 nM;

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

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



10

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

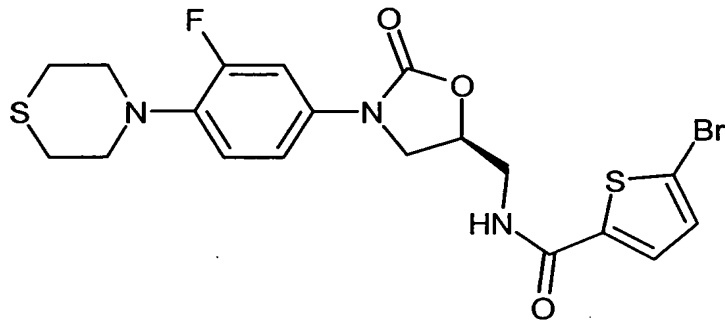
Smp.: 193°C;

Ausbeute: 82 %;

15 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

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

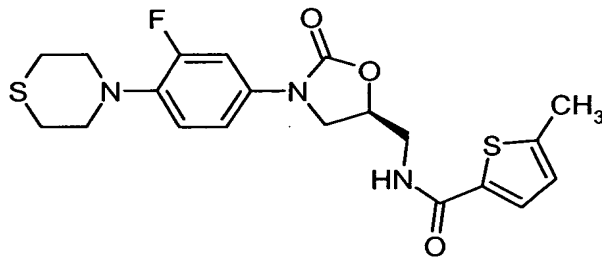


5 wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

Beispiel 5

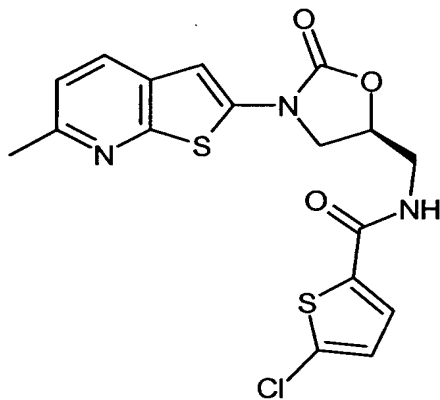
N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid



10

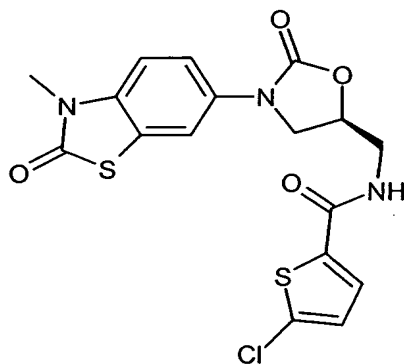
wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

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

- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

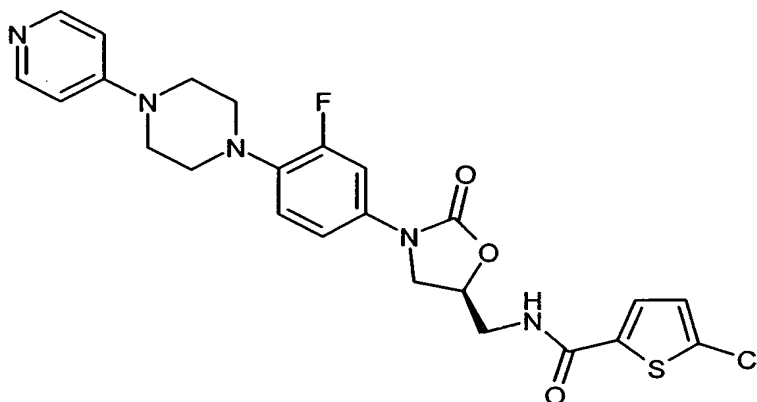
Beispiel 7**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

wird analog aus 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP 0 738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

Beispiel 8

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

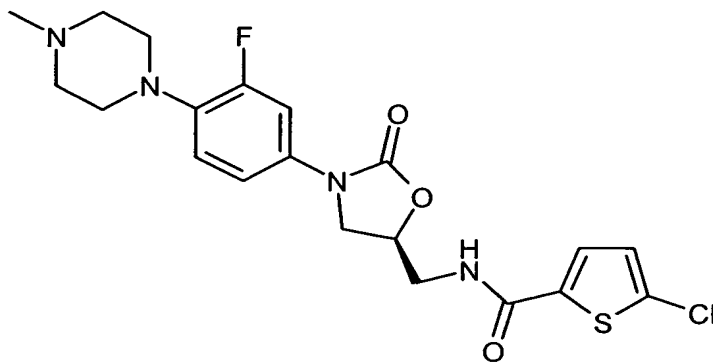


- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino] phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

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

Beispiel 9

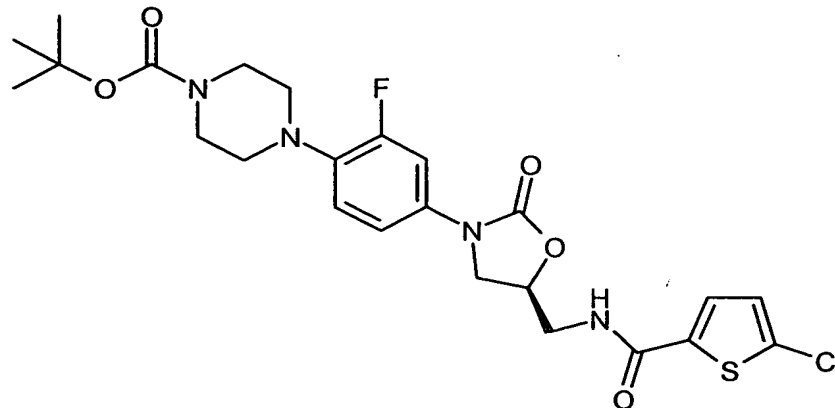
10 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



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

Beispiel 10

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



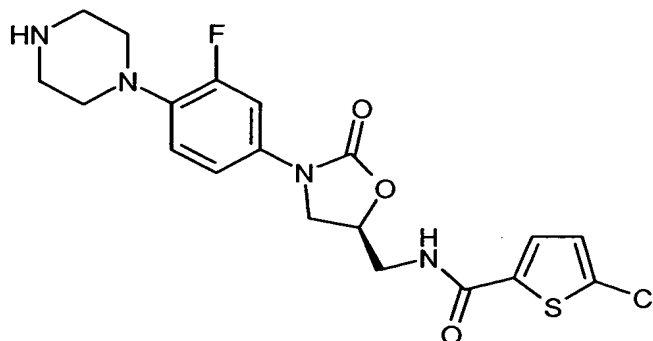
- 5 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO 93/23384) erhalten.

Smp.: 184°C;

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

Beispiel 11

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



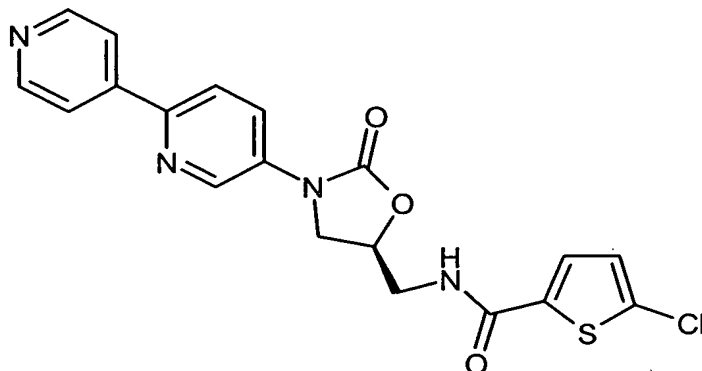
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

IC₅₀-Wert = 140 nM;

¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

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



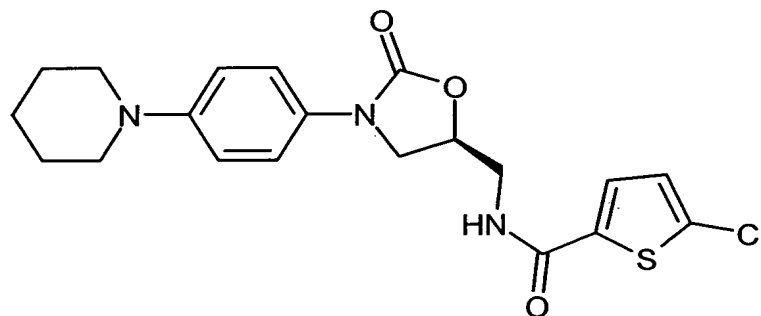
wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP 0 789 026) erhalten.

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

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

Beispiel 13

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



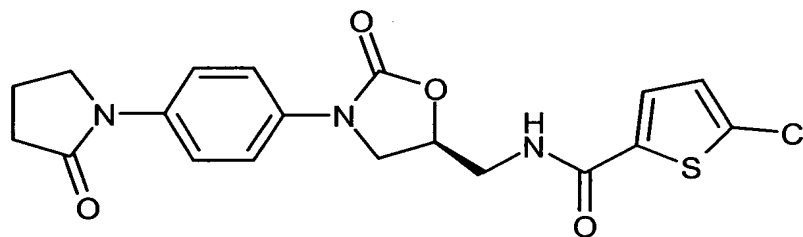
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

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

5 Smp. 205°C.

Beispiel 17

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



10 Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-
 15 Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC₅₀= 4 nM auf (Testmethode für den IC₅₀-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

20 Smp.: 229°C;

R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

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

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H),
 25 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

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

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

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

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R_F-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

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

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g

(14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert
5 sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben
10 dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N⁺-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g
15 (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

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

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

IC₅₀=40 nM;

Smp.: 216°C;

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

Beispiel 19**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

IC₅₀=270 nM;

Smp.: 181°C;

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

10 **Beispiel 36****5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC₅₀: 1.26 µM

Beispiel 3720 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]⁺, 100), Cl₂-Muster;

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

IC₅₀: 33 nM

Beispiel 38**5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

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

IC₅₀: 2 μ M

Beispiel 39**10 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), Cl-Muster;

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

IC₅₀: 0.84 μ M

15 Beispiel 40**5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

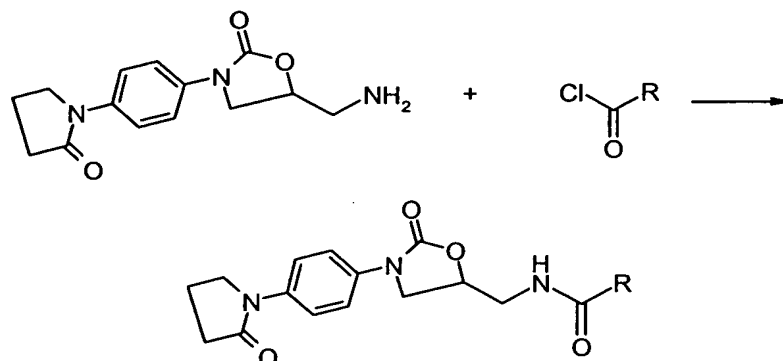
ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

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

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

IC₅₀: 90 nM

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



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

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

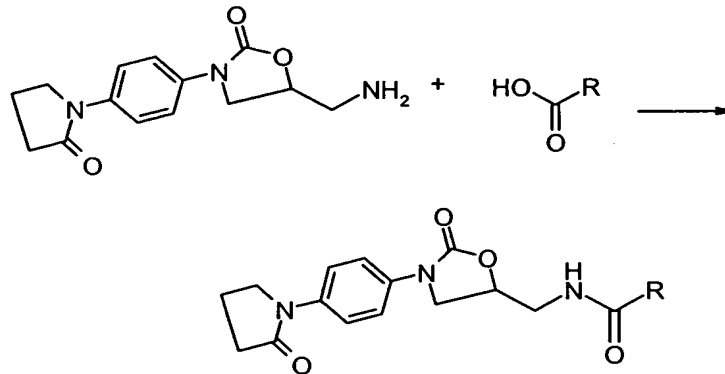
***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophen-
 15 carboxamid**

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

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

IC₅₀: 1.3 μ M

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 42

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

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

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

IC₅₀: 0.16 µM

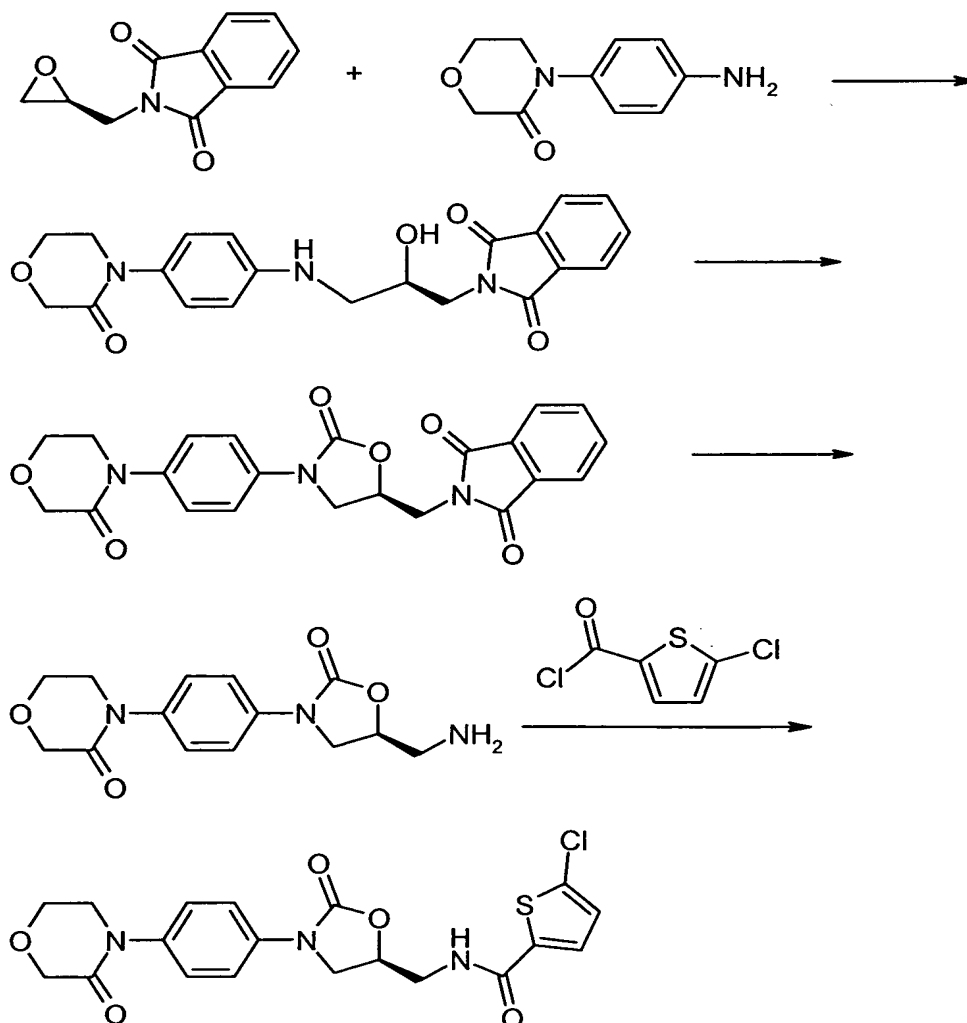
Beispiel 43**5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

IC₅₀: 0.014 μM**Beispiel 44****5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10



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

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al.* *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon
5 (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-
10 [(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

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

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

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

Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für
20 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.
25 Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

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

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

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

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

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

¹H NMR (DMSO-*d*⁶, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

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

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

[α]_D²¹ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC₅₀: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 45

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

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2*M*+*H*]⁺, 100), 416 ([*M*+*H*]⁺, 66);

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

IC₅₀: 4.2 nM

Beispiel 46

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

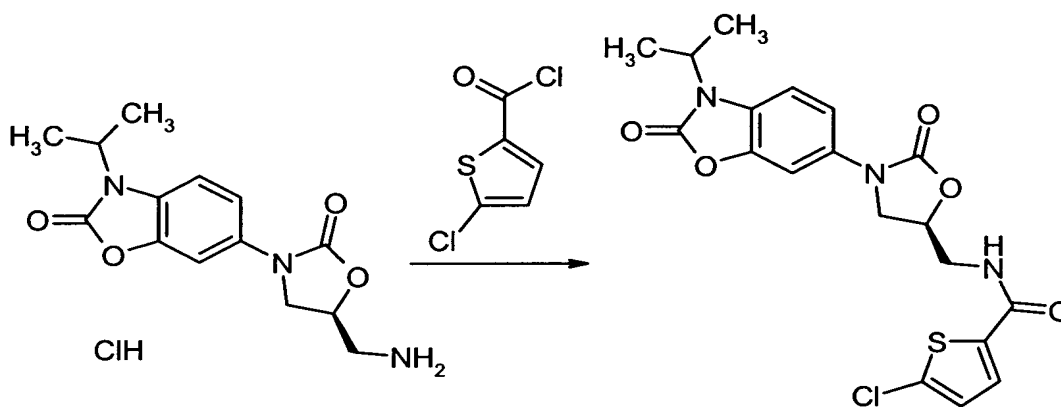
5 MS (ESI): m/z (%) = 480 ([M+H]⁺, 100, Br-Muster);

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

IC₅₀: 0.3 nM

Beispiel 47

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

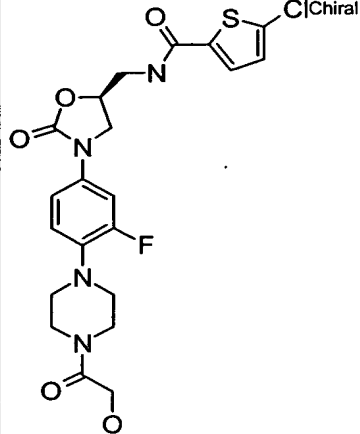
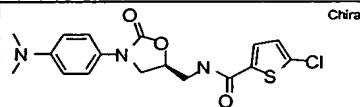
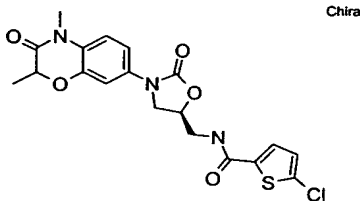
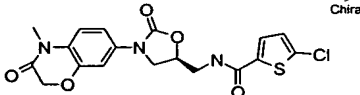
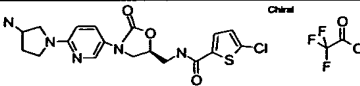
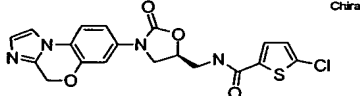


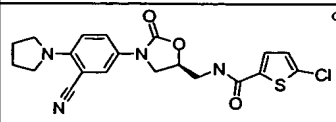
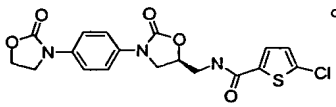
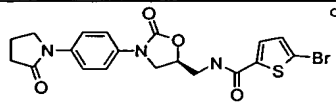
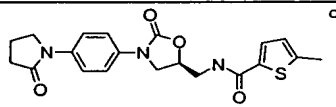
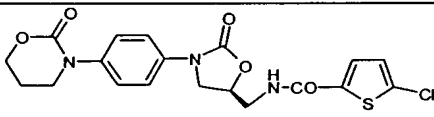
200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 0 738 726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

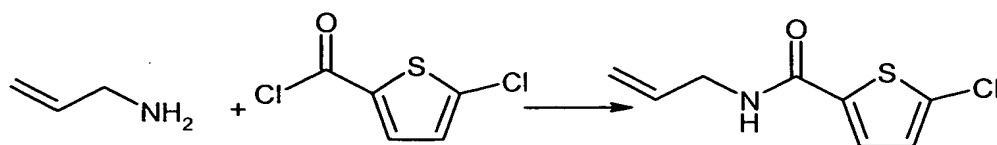
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESD): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [µM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino- benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)-oxazolidin- 2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
255		228-230	

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

Beispiel 20

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



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

Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

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

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

Beispiel 21

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



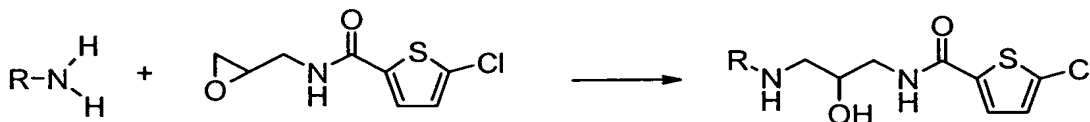
Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung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

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

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

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

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



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

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

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

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

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

Beispiel 23

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

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

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

Beispiel 24

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

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

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

Beispiel 25

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

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

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

Beispiel 26**5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

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

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

5 Beispiel 58***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

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

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

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

Beispiel 59***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenylcarbamate**

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

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

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

Beispiel 60***tert*-Butyl-2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino}propylcarbamate**

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

20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

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

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

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

R_f (Essigester): 0.25.

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

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 311 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

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

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

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

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

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

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

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 408 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

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

Beispiel 65***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10 ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

Beispiel 66

15 **5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

20 **Beispiel 67**

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

Beispiel 68

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

Beispiel 69

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

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

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

Beispiel 70

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[4-(4-oxo-1-piperidiny)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid

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

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

Beispiel 71

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 72

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 73

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 74

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

Beispiel 75

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

Beispiel 76

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

Beispiel 77**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

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

Beispiel 78**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

Beispiel 79**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

Beispiel 80**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

Beispiel 81**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

Beispiel 82

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

Beispiel 83

5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(1-pyrrolidiny]phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

Beispiel 84

5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny]phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 85

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

Beispiel 86

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 87

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 88

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

Beispiel 90

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 3.44$ min.

Beispiel 91

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

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

HPLC (Methode 4): $rt = 3.48$ min.

Beispiel 91a

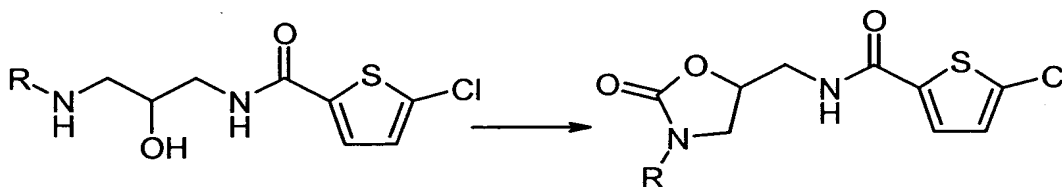
5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)propyl]-2-thiophencarboxamid

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

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

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

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



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

20

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

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

MS (DCI, NH₄): *m/z* (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

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

Beispiel 28

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

MS (DCI, NH₄): *m/z* (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

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

10 **Beispiel 29**

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

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

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

15 **Beispiel 30**

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

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

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

20 **Beispiel 92**

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

ausgehend von Beispiel 58:

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

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

Beispiel 93

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

5 ausgehend von Beispiel 59:

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

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

Beispiel 94

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

10 ausgehend von Beispiel 60:

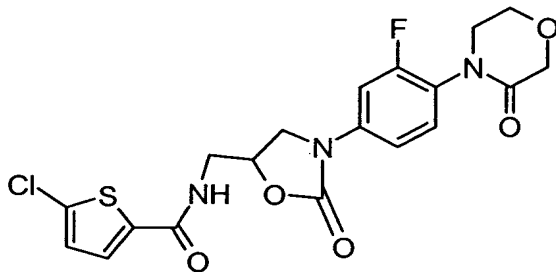
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);

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

Beispiel 95

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

15



260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht.

20 Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

Beispiel 96

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

ausgehend von Beispiel 62:

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

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

IC_{50} : 2 μ M

10 **Beispiel 97**

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

ausgehend von Beispiel 63:

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

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

IC_{50} : 1.4 nM

Beispiel 98

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

20 ausgehend von Beispiel 64:

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

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

IC_{50} : 50 nM

Beispiel 99

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

Beispiel 100

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

Beispiel 101

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

Beispiel 102

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 103

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

Beispiel 104

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

5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H₂O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 105

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

Beispiel 106

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

Beispiel 107

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

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

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

Beispiel 108

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

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

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

Beispiel 109

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

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

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

Beispiel 110

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

Beispiel 111

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Beispiel 112

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

Beispiel 114

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

Beispiel 115

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

Beispiel 116

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

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

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

Beispiel 118

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

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

Beispiel 119

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

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 120

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

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

Beispiel 121

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

Beispiel 122

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

Beispiel 123

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

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

HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

Beispiel 124

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

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

Beispiel 125

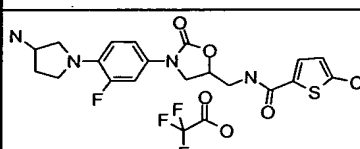
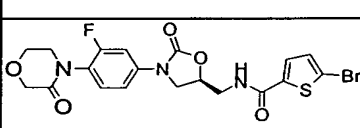
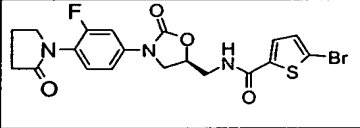
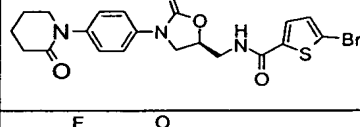
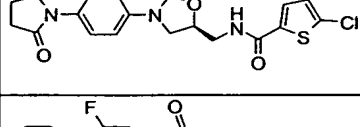
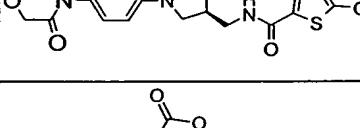
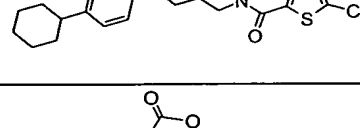
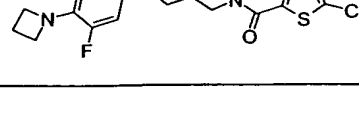
5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

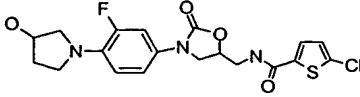
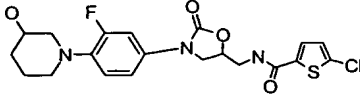
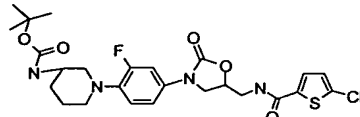
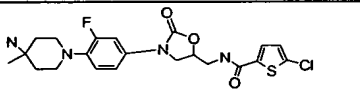

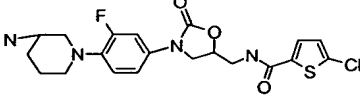

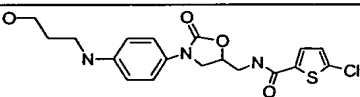
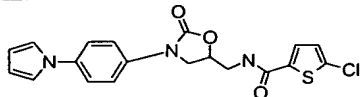
20 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

Beispiel 125a**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);5 HPLC (Methode 4): $rt = 3.25$ min.

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

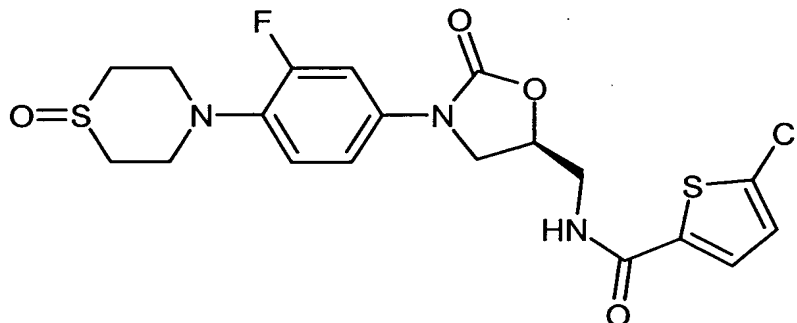
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
133		217	0,062
134	 aus 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

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

Beispiel 14

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



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

Smp.: 257°C;

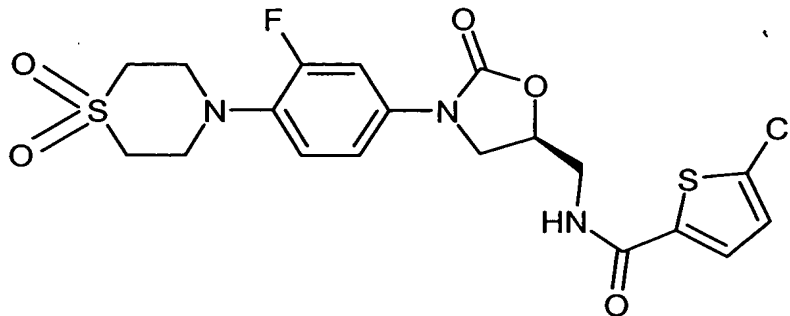
- 15 R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC_{50} -Wert = 1.1 μ M;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

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



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

Smp.: 238°C;

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

IC_{50} -Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 16**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

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

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

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

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

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

Beispiel 32:

5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

Beispiel 33:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

Beispiel 34:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

Beispiel 35:

N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

Beispiel 140

5-Chloro-N-({3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 141

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

10 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 142

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

15 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 143

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

Beispiel 144

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

Beispiel 145

5 **5-Chloro-N-[[3-(4-{2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

Beispiel 146

10 **N-[[3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 469 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 147

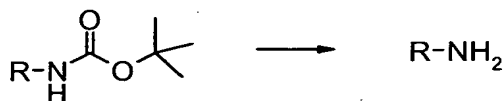
15 **5-Chloro-N-[[3-[4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von BOC-Aminoschutzgruppen:

20 **Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):**



Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei

Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingeengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

Beispiel 148

***N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.68 (98).

IC₅₀: 2.2 μM

Beispiel 149

***N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

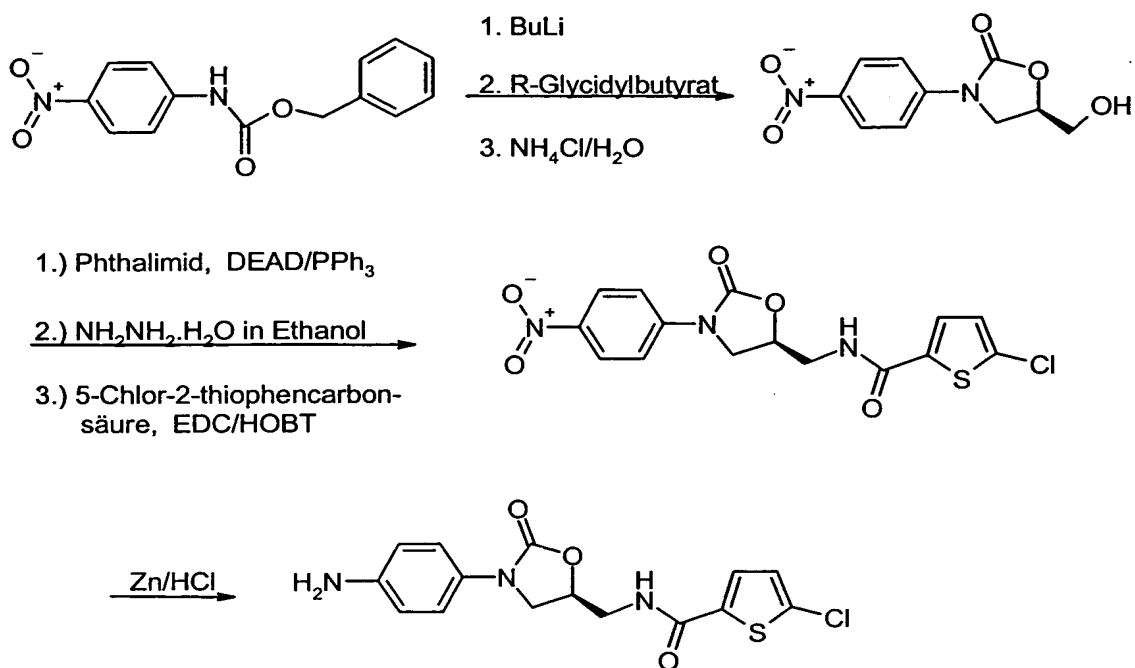
ausgehend von Beispiel 93:

MS (ESI): m/z (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.50 (100).

IC₅₀: 2 μM

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

**Beispiel 150****5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

IC₅₀: 2 µM

Beispiel 151

10 **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

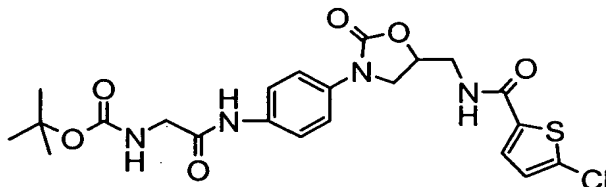
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC₅₀: 2 µM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

Beispiel 152

5 **5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



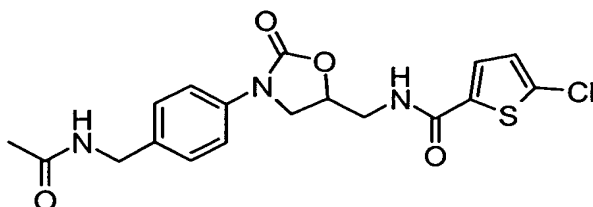
Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBt (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H₂O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml
 10 DMF/CH₂Cl₂ (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{{3-[4-Aminophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 526 (M+NH₄, 100);

15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

Beispiel 153

20 ***N*-[3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



20 Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-[3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml,

0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

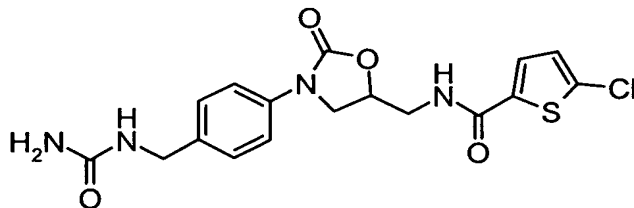
MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.78 (97).

5 IC_{50} : 0.6 μ M

Beispiel 154

***N*-{[3-(4-{{(Aminocarbonyl)amino]methyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



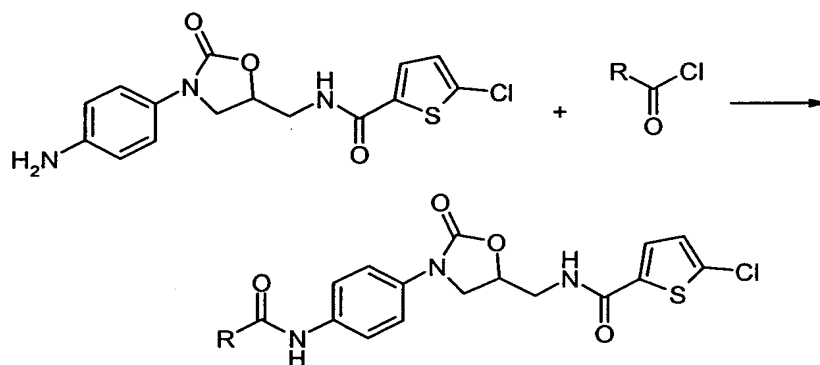
10 Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-{[3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

15 MS (ESI): m/z (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.67 (83).

IC_{50} : 1.3 μ M

Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:



- 5 Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.
- 10 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 155

***N*-{[3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

- 15 LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).

IC_{50} : 1.2 μ M

Beispiel 156

5-Chloro-*N*-{[2-oxo-3-[4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

- 20 LC-MS: m/z (%) = 462 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 1.3 µM

Beispiel 157

5-Chloro-N-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5 LC-MS: m/z (%) = 424 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC₅₀: 0.73 µM

Beispiel 158

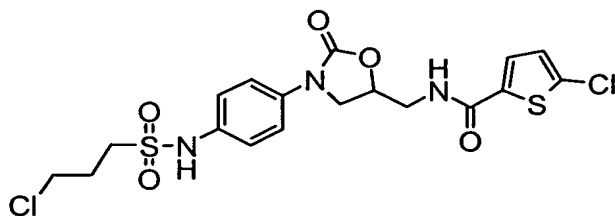
10 **N-{4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

IC₅₀: 0.46 µM

Beispiel 159

15 **5-Chloro-N-[[3-(4-[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**



20 Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-[[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

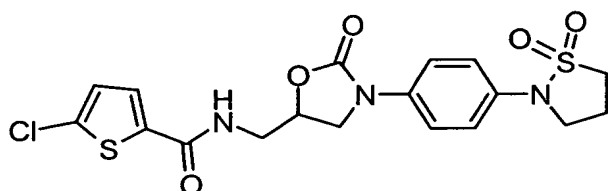
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.82 (91).

IC_{50} : 1.7 μ M

Beispiel 160

- 5 **5-Chloro-*N*-{[3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



- 10 Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-*N*-{[3-(4-[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),

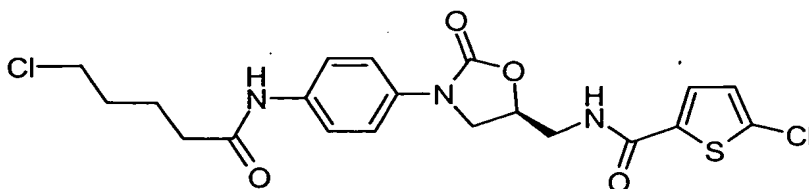
- 15 MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).

IC_{50} : 0.14 μ M

Beispiel 161

- 20 **5-Chloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

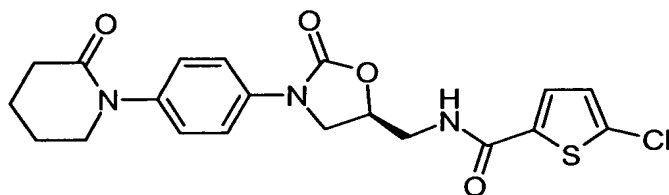


0.5 g (1.29 mmol) N-{{{(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1.29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem
5 Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

Smp.: 211°C.

Beispiel 162

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



10

Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (aus
15 Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

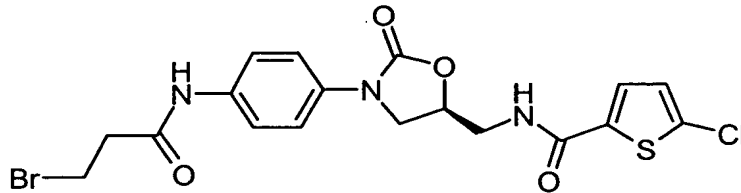
Smp.: 205°C;

20 *NMR* (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

IC₅₀: 2.8 nM

Beispiel 163

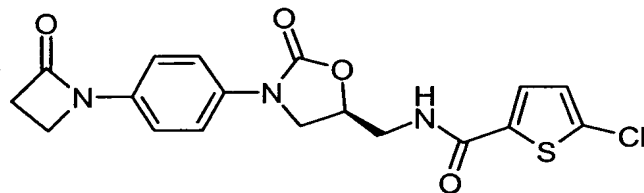
5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5 wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

Beispiel 164

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



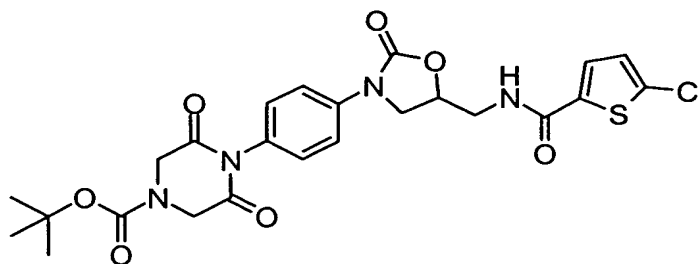
10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Brompropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster.

IC₅₀: 380 nM

Beispiel 165

15 *tert*-Butyl 4-{4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat



Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBt, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie);

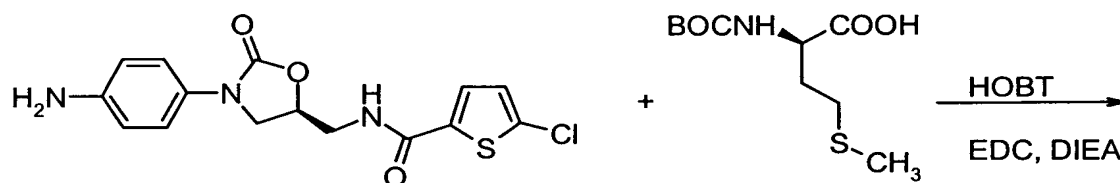
10 MS (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

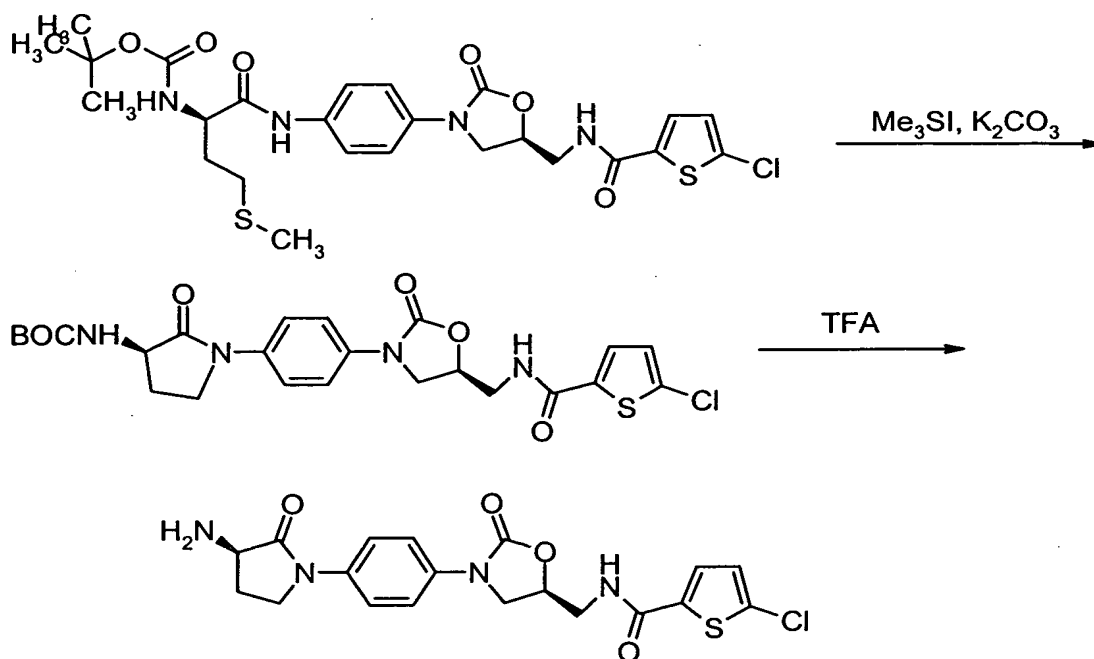
HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90).

IC₅₀: 2 μM

Beispiel 166

15 ***N*-[[(5*S*)-3-{4-[(3*R*)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**





N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino} methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid

5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-{{[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand
 10 mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 – Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5
 15 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH₂NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat

170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.4 (s, 1H, BOC), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.25 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s, 1H).

N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoacetat

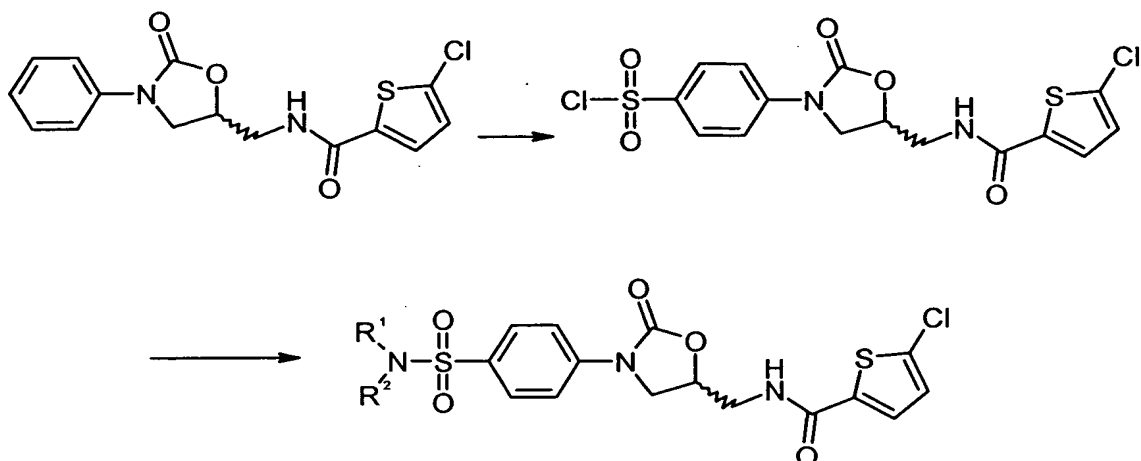
Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoessigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

R_f (SiO₂, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH₃), 8.9 (t, 1H, NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende
5 Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingedunstet. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische)
10 gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

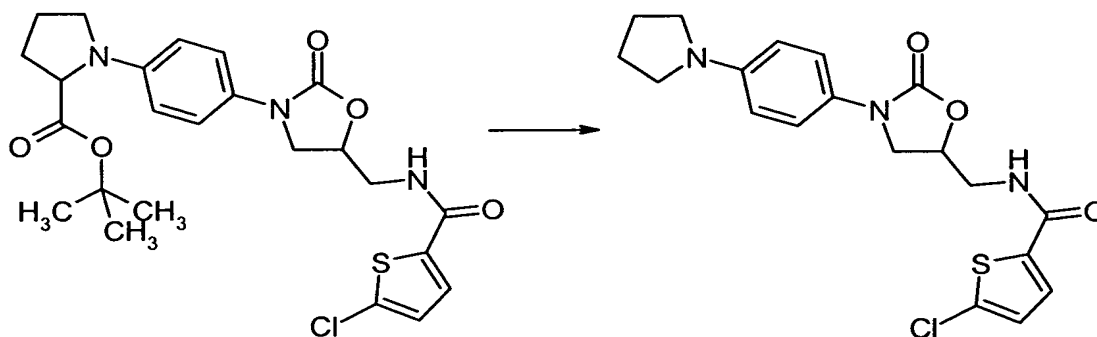
Beispiel 167

5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

15 MS (ESI): m/z (%) = 492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC₅₀: 0.5 μM

Beispiel 168**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 499 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;5 HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).**Beispiel 169****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;10 HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).**Beispiel 170****5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 500 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;15 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).**Beispiel 171****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit
 5 Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/EtOH/konz. wässr. NH₃-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorrangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist Minuten):

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.01 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

15 [2] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

[3] Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A

20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser, B = CH₃CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

25 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

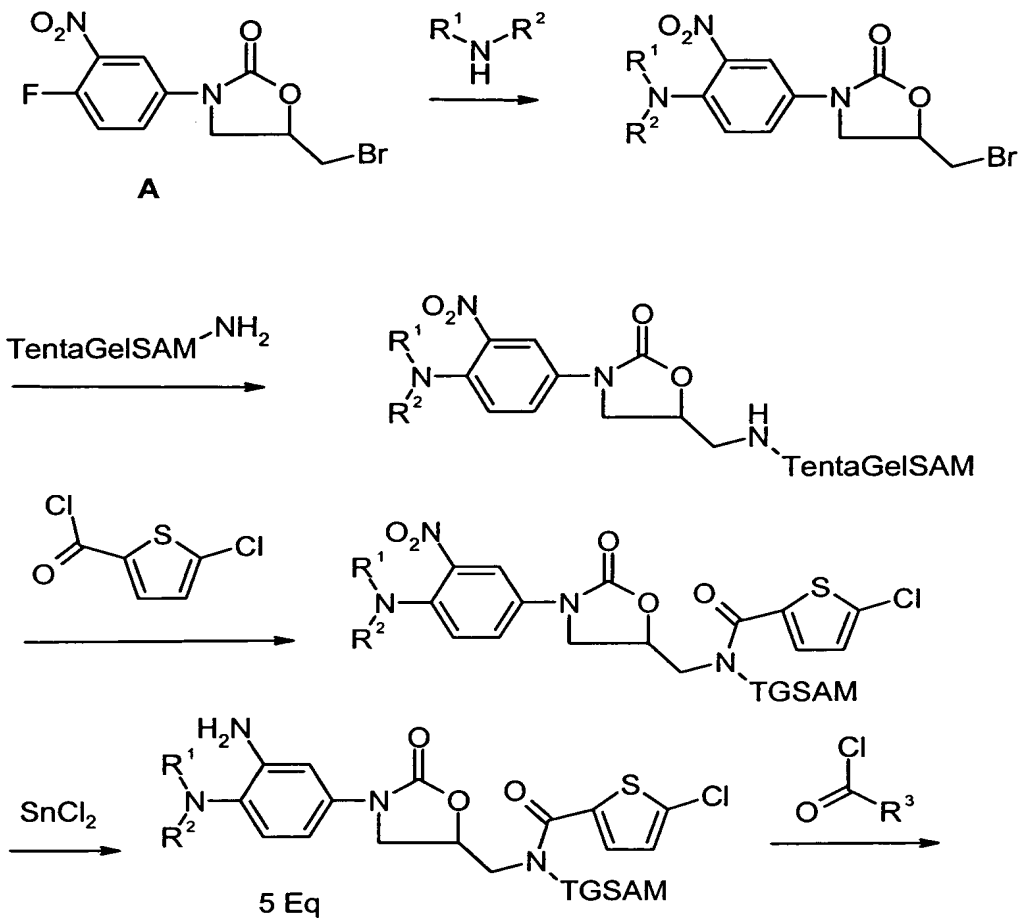
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

5 **Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese**

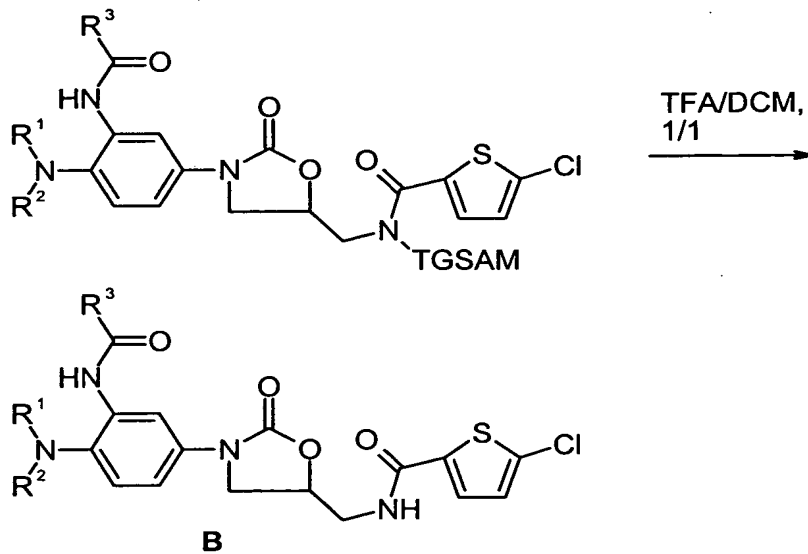
Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus
10 Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu₃PO in Xylol analog US
4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyl-diisopropylamin (DIEA, 1,91 ml,
4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq,
Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde
15 TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz
wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH,
Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g)
wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-
carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq)
und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei
20 Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das
erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH, DCM und Diethylether
gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml)
suspendiert, mit SnCl₂*2H₂O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das
Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und
25 Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit
DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei
Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch
Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die
Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden
30 Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH,
DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-

geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.



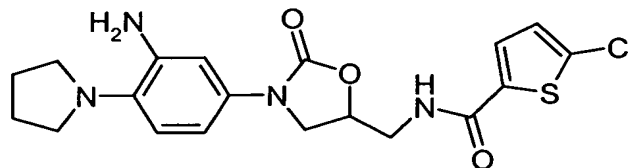
10



Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

Beispiel 172

- 5 **N-({3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

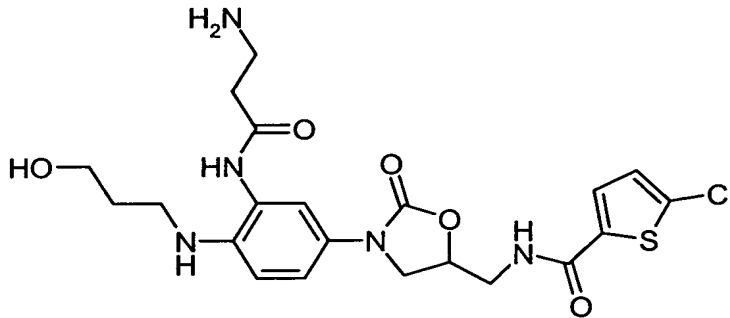


- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

Beispiel 173

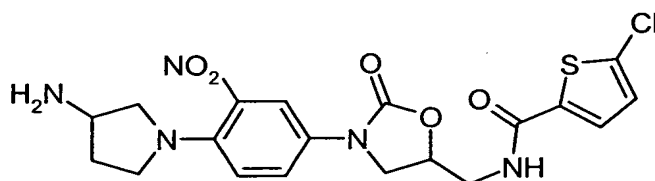
N-[(3-{3-(β-Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid



- 5 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

Beispiel 174

- N-[(3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-**
15 **2-thiophencarboxamid**

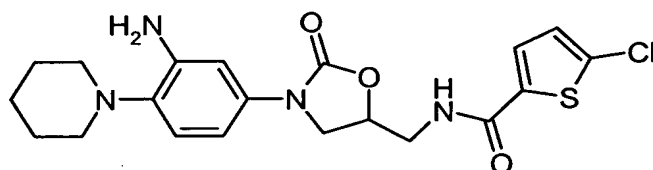


- Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat
20 wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14 - 4.21, t, 1 H; 4.85 - 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

Beispiel 175

- 5 **N-({3-[3-amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

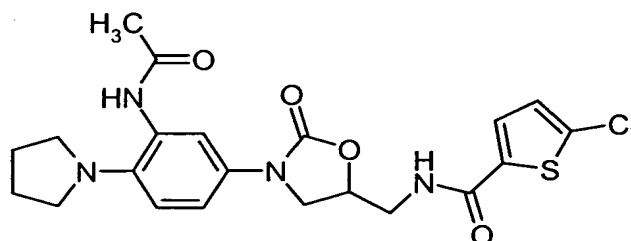


- 10 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.65-1.75, m, 2 H; 1.84-1.95, m, 4 H; 3.20-3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30-7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

Beispiel 176

- N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



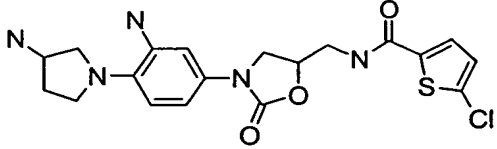
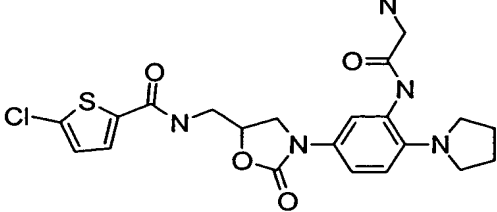
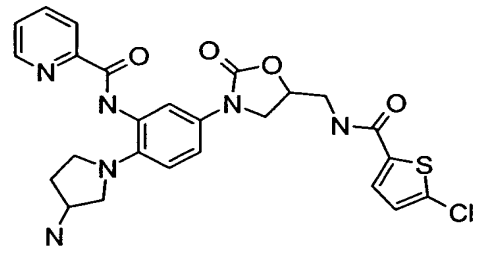
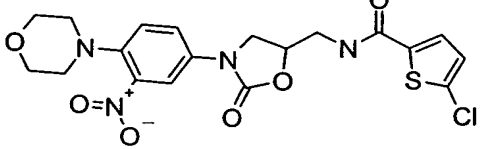
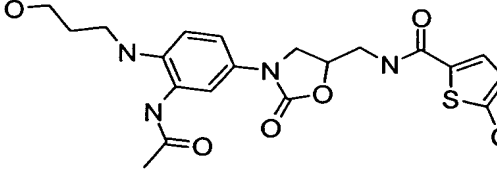
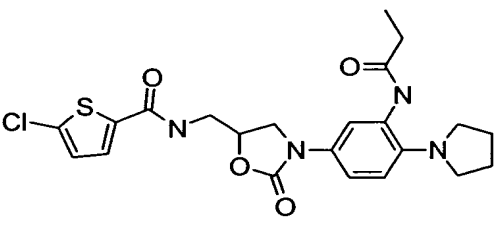
- 20 Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene

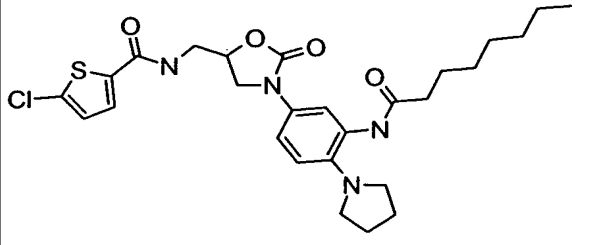
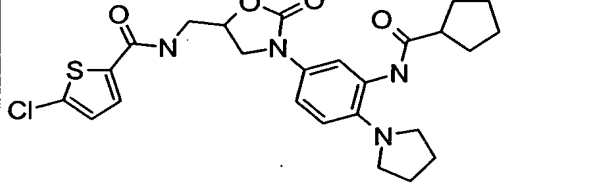
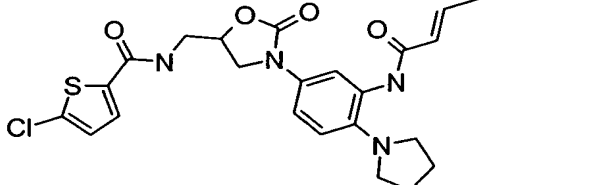
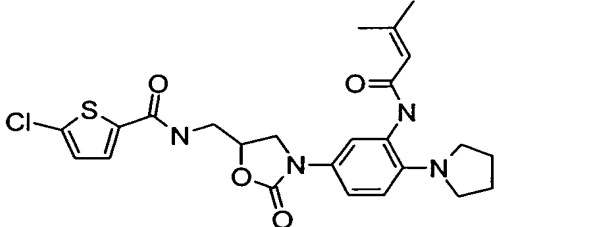
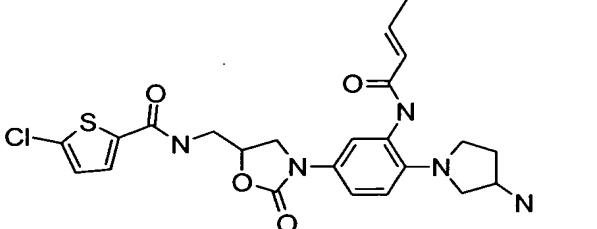
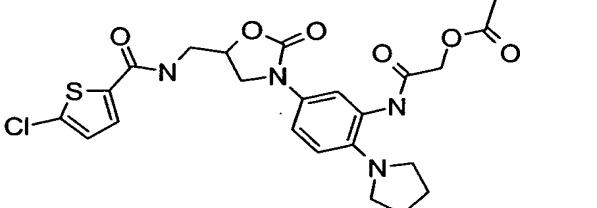
eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

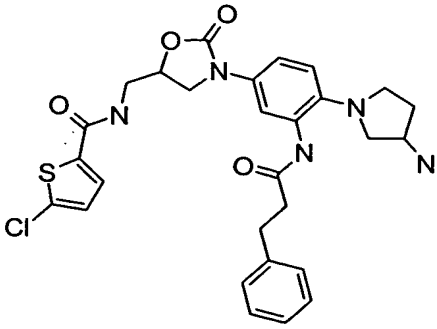
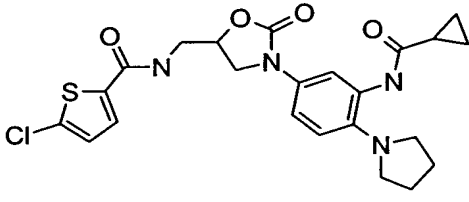
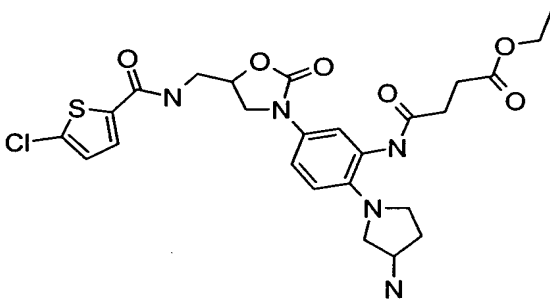
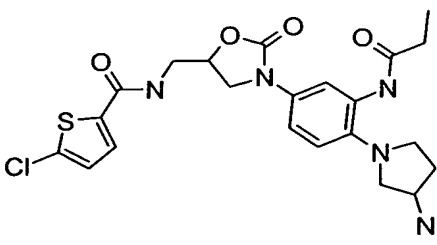
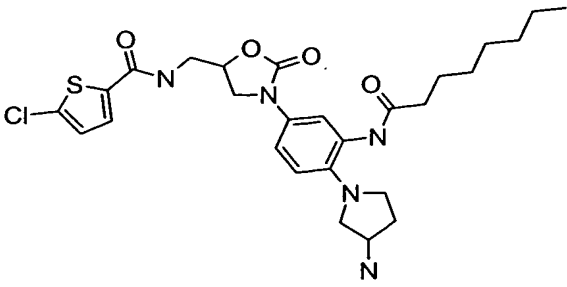
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

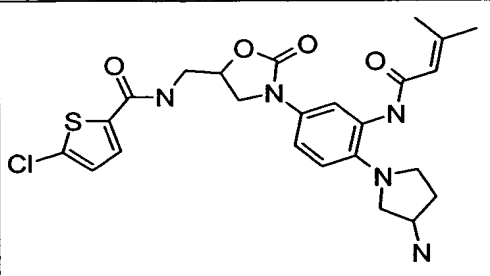
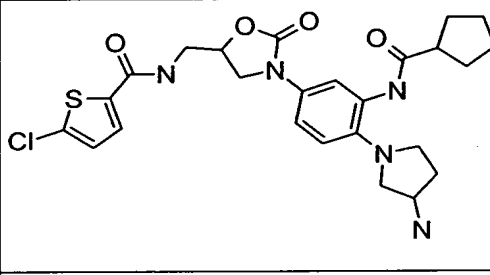
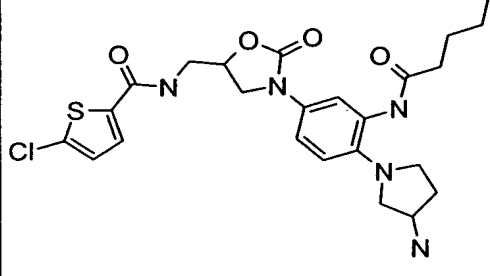
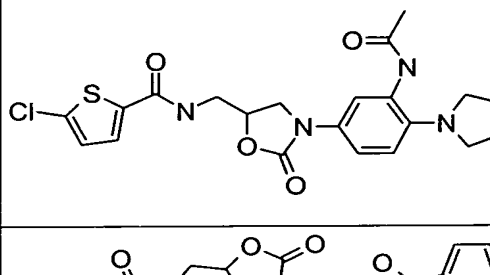
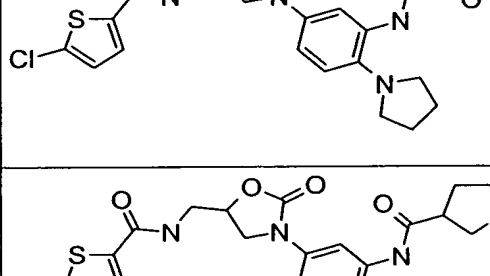

Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

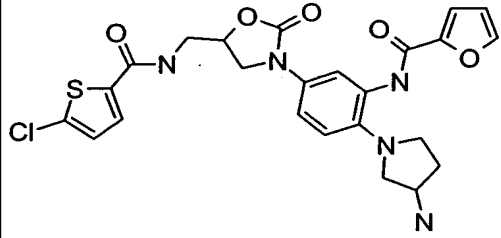
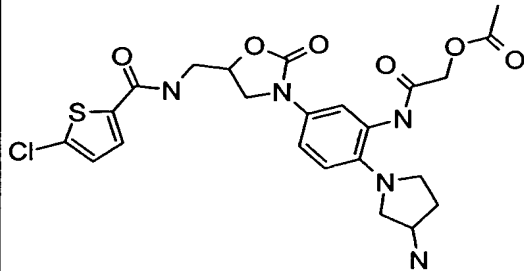
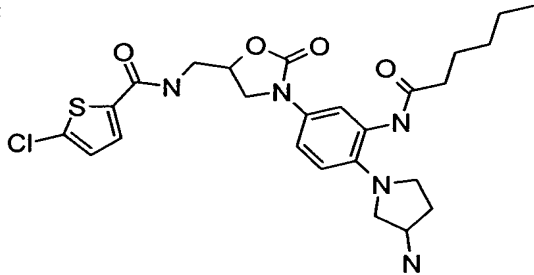
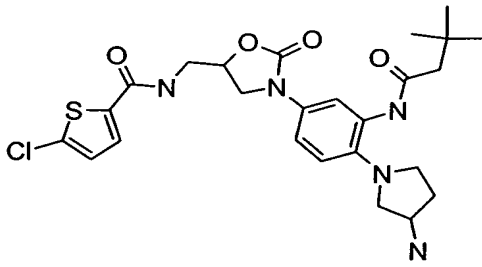
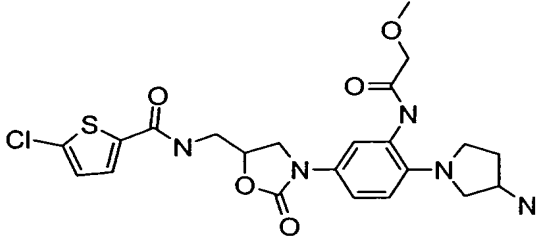
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8

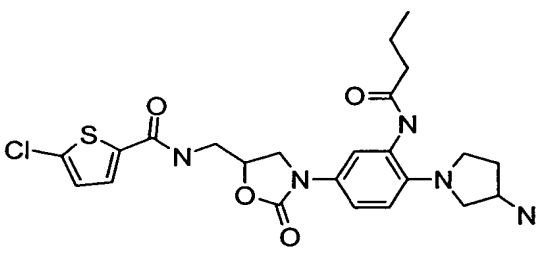
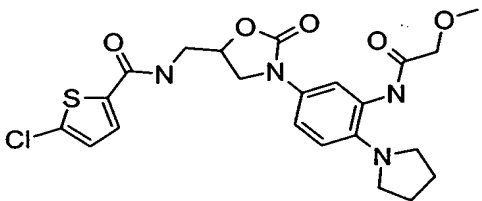
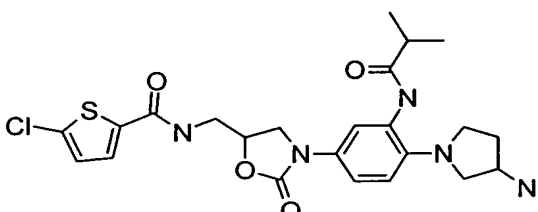
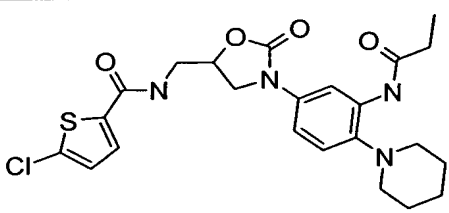
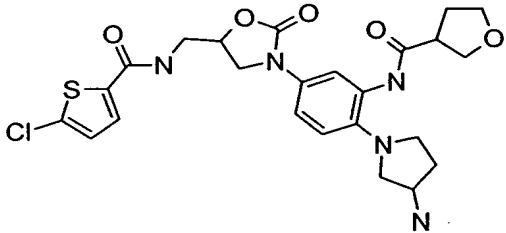
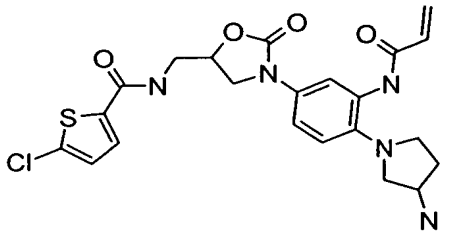
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46

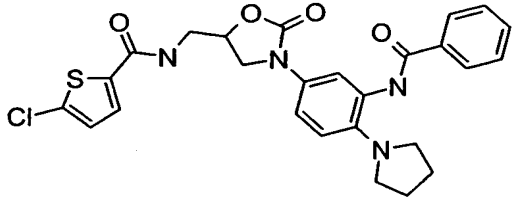
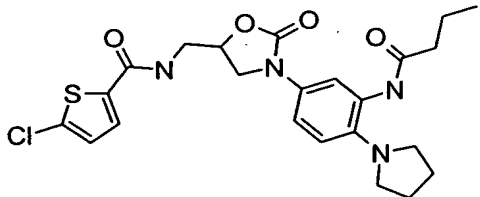
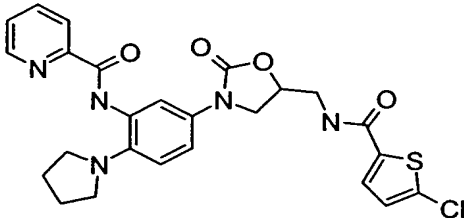
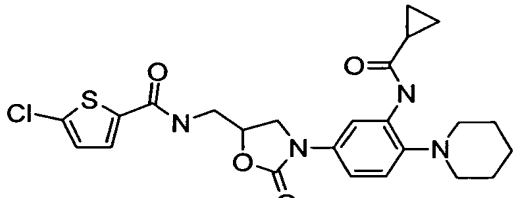
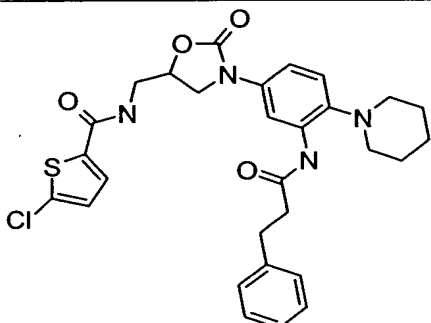
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

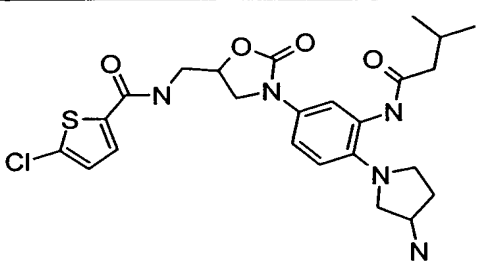
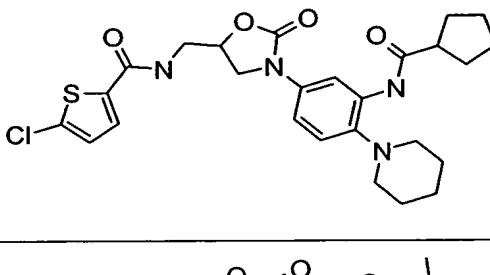
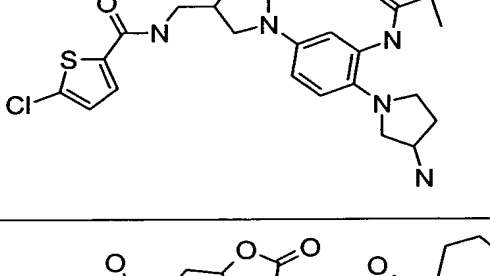
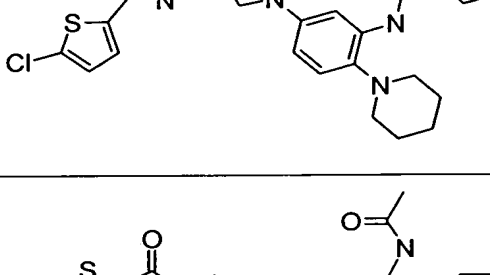
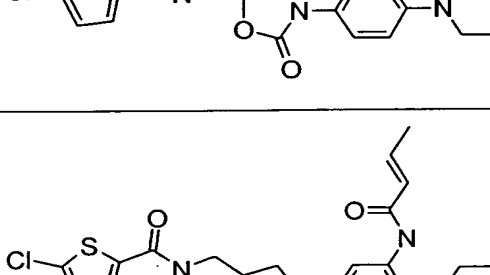
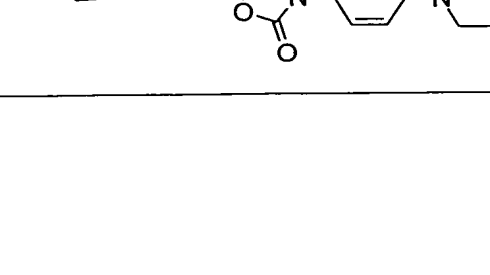
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

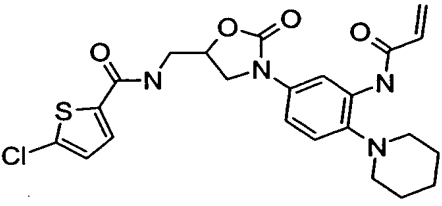
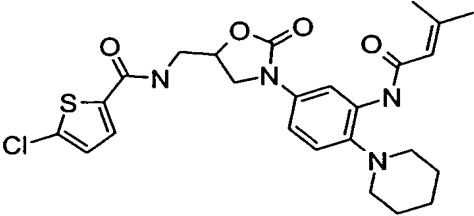
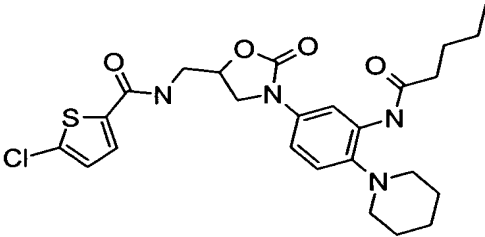
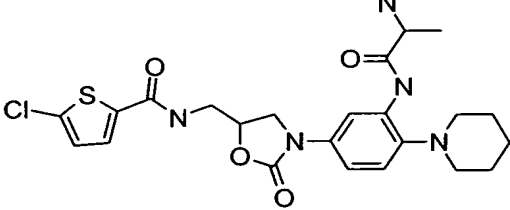
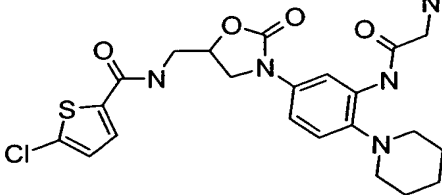
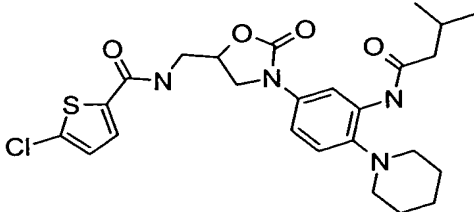
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77

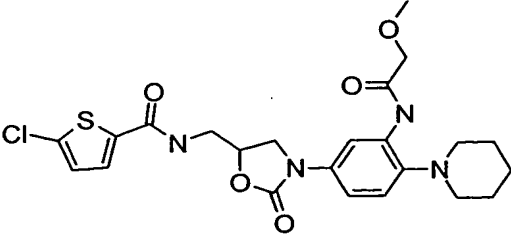
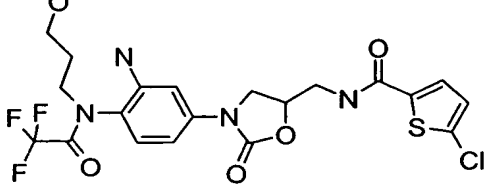
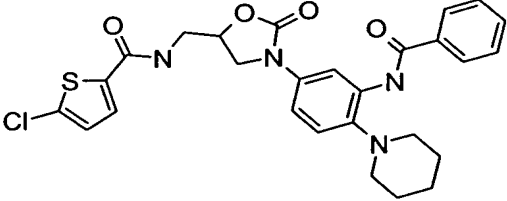
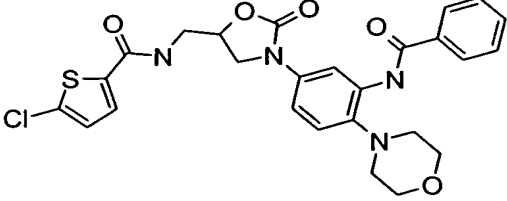
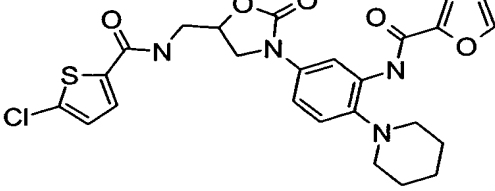
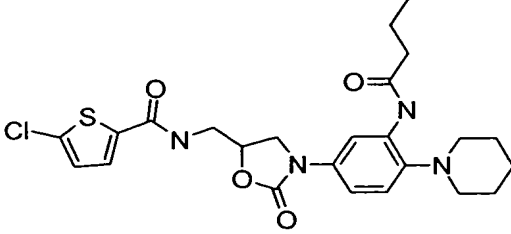
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4

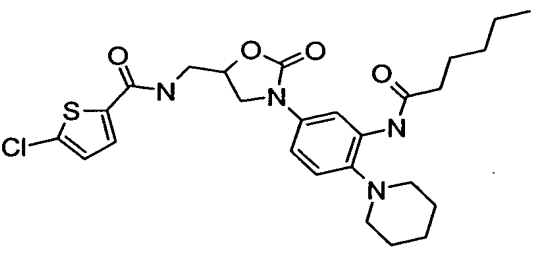
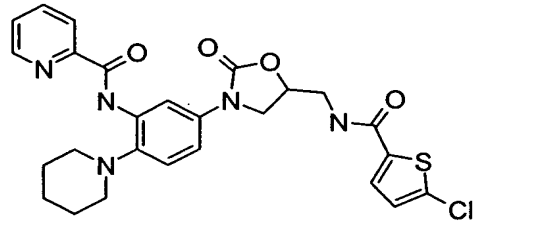
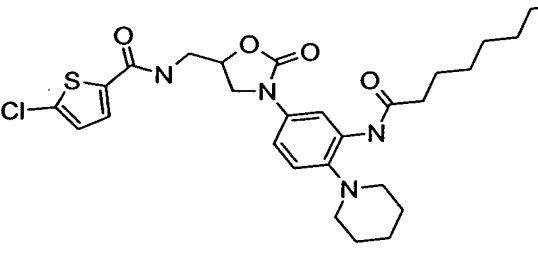
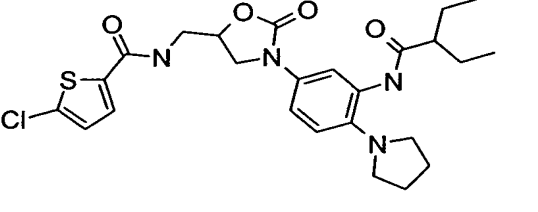
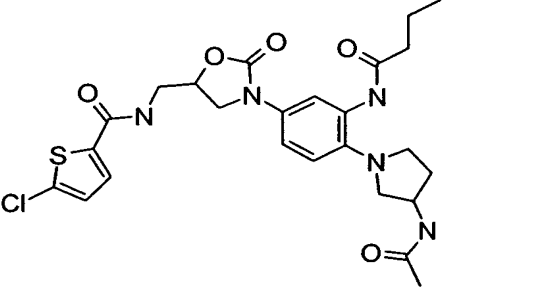
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

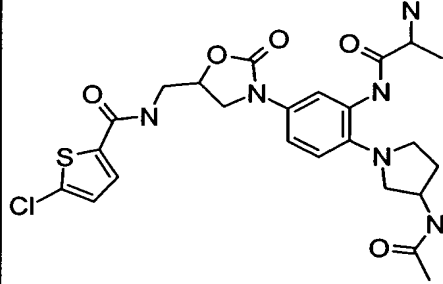
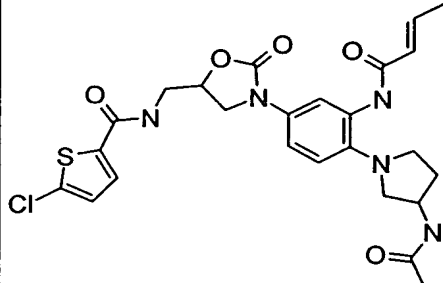
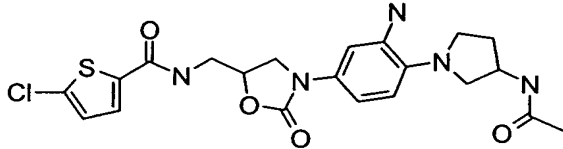
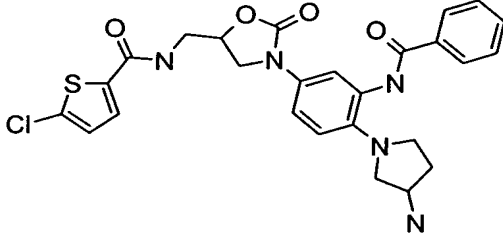
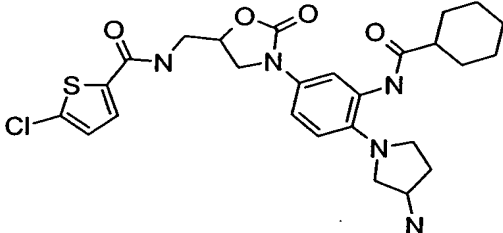
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6



Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4



Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
254		2,19	75,4

- Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/0,1 % Ameisensäure; Gradient:

Zeit	A:%	B:%	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

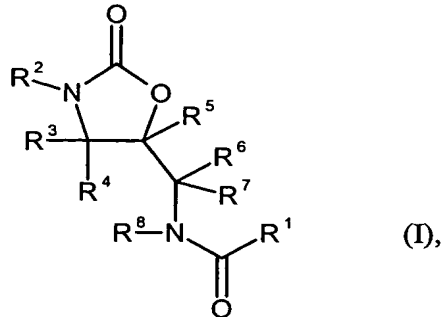
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

- 10 Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O beinhalten,

ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 R^1 für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R^2 für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

10 der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

15 in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

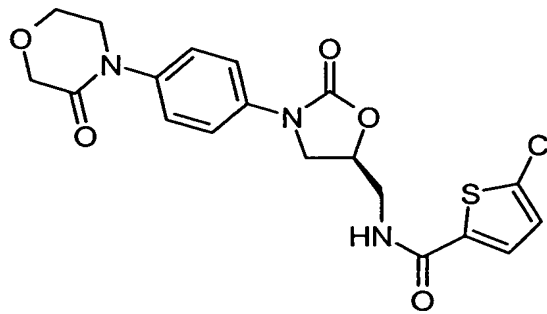
20 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mikroangiopathien.

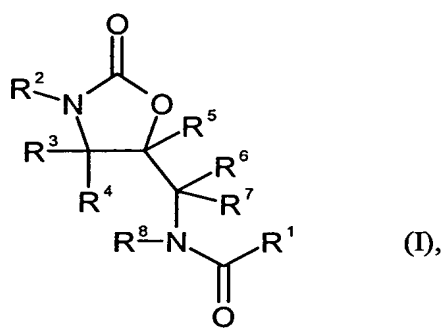
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid der Formel



oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze ist.

3. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Verschlussyndromen, insbesondere an der Haut und anderen Organen entstehenden Verschlussyndromen, von primären Formen der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA), insbesondere der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS), von sekundären Formen der TMA, insbesondere nach Infektionen, Einnahme von Medikamenten, Endokarditis, Kollagenosen, Malignomen, Transplantationen und in der Schwangerschaft auftretenden sekundären Formen der TMA, von diabetischen Mikroangiopathien, insbesondere diabetischer Retinopathie, Glomerulopathie, trophischen Störungen und diabetischem Gangrän, von venösen okklusiven Erkrankungen der Leber, zerebraler Vaskulitis und Mikrothrombosen der Plazenta sowie der daraus resultierenden wiederholten Fehlgeburten.
4. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen.

5. Verfahren zur Bekämpfung von Mikroangiopathien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
5
6. Verfahren zur Bekämpfung von bei Mikroangiopathien entstehenden schädlichen Kapillaraussprossungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, oder eines Arzneimittels, enthaltend mindestens eine Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/5377 A61P7/02

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, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>PERZBORN E ET AL: "IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF THE NOVEL ANTITHROMBOTIC AGENT BAY 59-7939-AN ORAL, DIRECT FACTOR XA INHIBITOR" JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, BLACKWELL PUBLISHING, OXFORD, GB, vol. 3, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 514-521, XP009050814 ISSN: 1538-7933 figures 5,6 page 517, column 2, paragraph 2 - page 518, column 1, paragraph 2</p> <p align="center">----- -/--</p>	1-6

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

18 December 2006

Date of mailing of the international search report

10/01/2007

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

Loher, Florian

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 5 and 6 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 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

International application No
PCT/EP2006/009373

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ESPINOSA G ET AL: "Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 63, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 730-736, XP002411952 ISSN: 0003-4967 table 5	1-6
Y	BONOMINI V ET AL: "A new antithrombotic agent in the treatment of acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura." NEPHRON. 1984, vol. 37, no. 2, 1984, page 144, XP009076311 ISSN: 0028-2766 the whole document	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009373

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61K31/5377 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PERZBORN E ET AL: "IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF THE NOVEL ANTITHROMBOTIC AGENT BAY 59-7939-AN ORAL, DIRECT FACTOR XA INHIBITOR" JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, BLACKWELL PUBLISHING, OXFORD, GB, Bd. 3, Nr. 3, März 2005 (2005-03), Seiten 514-521, XP009050814 ISSN: 1538-7933 Abbildungen 5,6 Seite 517, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 518, Spalte 1, Absatz 2 ----- -/--	1-6

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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
18. Dezember 2006	10/01/2007

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 Loher, Florian
---	---

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ESPINOSA G ET AL: "Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, Bd. 63, Nr. 6, Juni 2004 (2004-06), Seiten 730-736, XP002411952 ISSN: 0003-4967 Tabelle 5	1-6
Y	----- BONOMINI V ET AL: "A new antithrombotic agent in the treatment of acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura." NEPHRON. 1984, Bd. 37, Nr. 2, 1984, Seite 144, XP009076311 ISSN: 0028-2766 das ganze Dokument -----	1-6

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 5 und 6 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der 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.

(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
31. Januar 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/012002 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/22 (2006.01) A61L 31/04 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006282

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Juli 2007 (16.07.2007)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 034 916.4 28. Juli 2006 (28.07.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). MISSELWITZ, Frank [DE/DE]; Wielandstr. 15, 69120 Heidelberg-Neuenheim (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

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: COATING OF ARTIFICIAL SURFACES OF MEDICAL AIDS AND INSTRUMENTS, AND CLEANING AND/OR PRETREATMENT OF CATHETERS AND OTHER MEDICAL AIDS AND INSTRUMENTS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTUNG KÜNSTLICHER OBERFLÄCHEN VON MEDIZINISCHEN HILFSMITTELN UND GERÄTEN SOWIE REINIGUNG UND/ODER VORBEHANDLUNG VON KATHETERN UND ANDEREN MEDIZINISCHEN HILFSMITTELN UND GERÄTEN

(57) Abstract: The present invention relates to the use of factor Xa (FXa) inhibitors which have anticoagulant activity for the antithrombotic coating and/or treatment of artificial surfaces of medical aids and/or instruments for preventing fibrin deposits and/or formation of blood clots and thrombi, and to the use of FXa inhibitors for the cleaning and/or pretreatment of catheters and other medical aids and instruments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von antikoagulatorisch wirksamen Faktor Xa (FXa) Inhibitoren zur antithrombotischen Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und/oder Bildung von Blutgerinnseln und von Thromben, sowie die Anwendung von FXa-Inhibitoren bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten.

WO 2008/012002 A2

**Beschichtung künstlicher Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und Geräten sowie
Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln
und Geräten**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von antikoagulatorisch wirksamen Faktor Xa
5 (FXa) Inhibitoren zur antithrombotischen Beschichtung und/oder Behandlung von künstlichen
Oberflächen von medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten zur Verhinderung von Fibrinab-
lagerungen und/oder Bildung von Blutgerinnseln und von Thromben, sowie die Anwendung von
FXa-Inhibitoren bei der Reinigung und/oder Vorbehandlung von Kathetern und anderen medi-
zinischen Hilfsmitteln und Geräten.

10 Der Einsatz künstlicher Oberflächen ist für die medizinische Anwendung von erheblicher Bedeu-
tung, jedoch ist ihr Einsatz erheblich beschränkt, da künstliche Oberflächen häufig nicht bio-
kompatibel sind. Ihr Einsatz in der medizinischen Technik bereitet häufig Probleme aufgrund der
Adsorption/ Anlagerung von Proteinen und Blutplättchen an vielen Oberflächen und der daraus
resultierenden Thrombogenität der verwendeten Oberflächen, sobald diese mit Körperflüssigkeiten,
15 wie Blut oder Blutprodukten in Berührung kommen. Aufgrund des Kontaktes wird das intrinsische
Blutgerinnungssystem (Kontaktaktivierung) aktiviert. Diese Kontaktaktivierung führt zur Akti-
vierung des Blutgerinnungsfaktors X (FX) zu FXa. FXa wiederum spaltet Prothrombin zu
Thrombin (FIIa) und bewirkt dadurch die Blutgerinnung und damit Clotbildung bzw. Thrombus-
bildung. Darüber hinaus werden die Blutplättchen (Thrombozyten) durch Haftung an künstlichen
20 Oberflächen aktiviert. Aktivierte Blutplättchen greifen verstärkend in den Gerinnungsprozess ein.
Durch den Blutclot kann die Funktion des medizinischen Hilfsmittels oder Gerätes beeinträchtigt
sein. Darüber hinaus, kann es zur Thrombusbildung kommen und damit zu einem Gefäßverschluss
oder Thromboembolien, Ursache verschiedener thromboembolischer Komplikationen wie Herz-
infarkt, Hirninfarkt, Lungenembolien.

25 Substanzen, die die Aktivität von FXa hemmen und dadurch die Bildung von Thrombin unter-
binden, verhindern die durch die Kontaktaktivierung ausgelöste Blutgerinnung und damit Fibrin-
ablagerungen und Thrombenbildung.

Die systemische Gabe von FXa Inhibitoren zur Verhinderung von Fibrinablagerungen und
Thrombenbildung an künstlichen Oberflächen wird dadurch kompliziert, dass einerseits das
30 Antikoagulans in Abhängigkeit von der Verwendung der künstlichen Oberfläche über einen langen
Zeitraum verabreicht werden müsste, und es zu Blutungskomplikationen, sowohl bei Kurzzeit- wie
bei Langzeitanwendung kommen könnte. Die Beschichtung künstlicher Oberflächen mit einem
FXa Inhibitor, ermöglicht eine lokale dauerhafte medikamentöse Behandlung und könnte daher
erheblich Vorteile bieten. So ermöglicht die Verbindung von einem medizinischen Hilfsmittel oder

Gerät mit FXa Inhibitoren eine hohe lokale Konzentration an Wirkstoff, ohne dass es zu den unerwünschten systemischen Nebenwirkungen (z.B. Blutungen oder Schlaganfall) kommt.

Hierzu können ein medizinisches Hilfsmittel und/oder Gerät mit wirkstoffhaltigen Lackmaterialien überzogen werden. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Diffusion aus dem Lack oder durch
5 Abbau des Lackes bei Anwendung von bioabbaubaren Lacksystemen.

Eine andere bereits beschriebene Möglichkeit ist die Präparation von kleinen Kavitäten bzw. Mikroporen in der Oberfläche eines medizinischen Hilfsmittels und/oder Gerätes, in die der Wirkstoff oder auch wirkstoffhaltige polymere Lacksysteme eingebettet werden (siehe beispielsweise EP-A-0 950 386). Anschließend kann ein wirkstofffreier Lack aufgebracht werden. Die Freisetzung
10 erfolgt durch Diffusion oder Degradation oder durch eine Kombination beider Prozesse.

Darüber hinaus können wirkstoffhaltige medizinische Hilfsmittel und/oder Geräte durch Schmelzeinbettung des Wirkstoffs in einen polymeren Träger z.B. mit Hilfe von Spritzgussverfahren hergestellt werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt bei diesen medizinischen Hilfsmitteln und/oder Geräten in der Regel durch Diffusion.

15 Faktor Xa Inhibitoren, die zur Beschichtung von medizinischen Fremdoberflächen geeignet sind, sind in WO 01/047919 beschrieben. Die beschriebenen Substanzen sind potente, selektive FXa Inhibitoren, die das extrinsische und das intrinsische Blutgerinnungssystem inhibieren und damit zur Verhinderung der Kontaktaktivierung eingesetzt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich für diese Art von Behandlung Oxazolidinone der Formel (I) eignen, die insbesondere als Antikoagulantien und als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa wirken und in WO 01/47919 ausführlich beschrieben sind. Die dort im Allgemeinen und vor allem die dort spezifisch genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Beschreibungsbestandteil der vorliegenden Erfindung.
20

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I)
25