



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 052**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806430 .2**
96 Fecha de presentación : **20.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1945634**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Derivados de fenilen-bis-oxazolidina y su uso como anticoagulantes.**

30 Prioridad: **02.11.2005 DE 10 2005 052 174**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Röhrig, Susanne;
Pohlmann, Jens;
Arndt, Sabine;
Jeske, Mario;
Akbaba, Metin;
Perzborn, Elisabeth;
Gerdes, Christoph y
Schlemmer, Karl-Heinz**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 1,4-fenilen-bis-oxazolidina, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades tromboembólicas.

La coagulación de la sangre es un mecanismo de protección del organismo con cuya ayuda pueden “sellarse” defectos en la pared de los vasos sanguíneos de forma rápida y fidedigna. Así puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia después de la lesión de vasos sanguíneos se realiza esencialmente mediante el sistema de coagulación en el que se desencadena una cascada enzimática de complejas reacciones de proteínas del plasma. A este respecto participan numerosos factores de coagulación de la sangre de los cuales cada uno, tan pronto como se activa, convierte el siguiente precursor inactivo respectivo en su forma activa. Al final de la cascada se produce la conversión del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de manera que se produce un coágulo de sangre. Tradicionalmente, en la coagulación de la sangre se diferencia el sistema intrínseco y el extrínseco, que desembocan en una ruta de reacción común final. A este respecto, al factor Xa que se forma a partir de la proenzima factor X se le atribuye una función clave ya que conecta ambas rutas de coagulación. La serina-proteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. Por su parte, la trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina. Mediante la posterior reticulación transversal de los monómeros de fibrina se produce la formación de coágulos de sangre y, por tanto, la hemostasia. Además, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de trombocitos, que también contribuye considerablemente a la hemostasia.

La hemostasia está sometida a un complejo mecanismo de regulación. Una activación incontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de trombosis locales o embolias en los vasos sanguíneos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades del corazón. Esto puede conducir a graves enfermedades tromboembólicas. Además, en el caso de una coagulopatía de consumo, una hipercoagulabilidad - sistémica - puede conducir a coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de las válvulas del corazón.

Las enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5ª edición, 1997, W.B. Saunders Company, Filadelfia].

Los anticoagulantes conocidos por el estado de la técnica, es decir, sustancias para inhibir o impedir la coagulación de la sangre, presentan distintas desventajas, frecuentemente graves. Por tanto, en la práctica, un procedimiento de tratamiento eficaz o profilaxis de enfermedades ha demostrado ser muy difícil e insatisfactorio.

Para la terapia y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas se usa, por una parte, heparina, que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a propiedades farmacocinéticas más favorables, aunque hoy en día se prefiere cada vez más heparina de bajo peso molecular; no obstante mediante ésta tampoco pueden evitarse las desventajas conocidas expuestas a continuación que existen en la terapia con heparina. Por tanto, la heparina es ineficaz por vía oral y sólo posee una semivida comparativamente baja. Como la heparina inhibe al mismo tiempo varios factores de la cascada de coagulación de la sangre, se produce una acción no selectiva. Además, existe un alto riesgo de hemorragia, especialmente pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede producirse trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, palabra clave “Heparina”; Römp Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, palabra clave “Heparina”].

Los antagonistas de la vitamina K representan una segunda clase de anticoagulantes. A éstos pertenecen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocumon, dicumarol y otros derivados de la cumarina que inhiben la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado de forma no selectiva. Debido al mecanismo de acción, la acción empieza pero sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta la aparición de la acción de 36 a 48 horas). Aunque los compuestos pueden administrarse por vía oral, debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico se necesita un costoso ajuste individual y observación del paciente [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson y col., “Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range” Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen y col., “Managing oral anticoagulant therapy” Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther y col., “Interactions of warfarin with drugs and food” Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683].

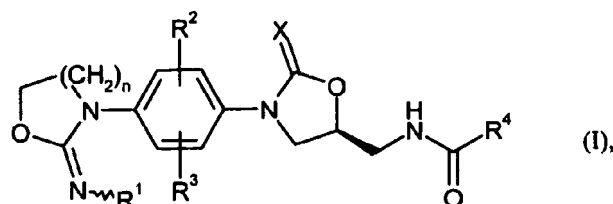
Recientemente se ha descrito una nueva conducta terapéutica para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de esta nueva conducta terapéutica es la inhibición del factor Xa. Correspondientemente a la función central que desempeña el factor Xa en la cascada de coagulación de la sangre, el factor Xa representa una de las dianas más importantes para principios activos anticoagulantes [J. Hauptmann, J.

Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents" Drugs Fut. 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" Drugs Fut. 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" Annu. Rev. Med. 2005, 56, 63-77 (publicación en línea agosto de 2004)].

A este respecto se ha mostrado que distintos compuestos tanto peptídicos como no peptídicos son activos en modelos animales como inhibidores del factor Xa. Hasta la fecha se conoce un gran número de inhibidores del factor Xa directo [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]. Inhibidores no peptídicos del factor Xa con estructura de núcleo de oxazolidinona se describen en los documentos WO 011047919, WO 02/064575 y WO 03/000256.

El objetivo de la presente invención se basa en proporcionar nuevas sustancias para combatir enfermedades, especialmente enfermedades tromboembólicas, que presentan una solubilidad mejorada en agua y medios fisiológicos.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1-C_6), alcanilo (C_1-C_6), benzoilo o heteroarilo,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, amino, mono o dialquil (C_1-C_4)-amino,

R^4 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, furilo o pirrolilo que pueden estar respectivamente sustituidos una o dos veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo o amino, alcoxi (C_1-C_4), etinilo, ciclopropilo y amino,

n representa el número 1, 2 ó 3,

y

X representa O o $N-R^5$, en la que

R^5 significa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6) o fenilo, pudiendo estar fenilo sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en el caso de los compuestos mencionados a continuación comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente uniformes.

Si los compuestos según la invención pueden presentarse en formas tautómeras, la presente invención

comprende todas las formas tautómeras.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están comprendidas sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención también comprenden sales de sales habituales, como a modo de ejemplo y preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como a modo de ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Se denominan solvatos en el marco de la invención a aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención hidratos.

Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el cuerpo, se convierten en compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen, mientras que no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alcoxi (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi y *terc*-butoxi.

Alcanoilo (C₁-C₆) [acilo (C₁-C₆)] representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono que en la posición 1 lleva un átomo de oxígeno doblemente unido y está unido mediante la posición 1. Se prefiere un resto alcanoilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: formilo, acetilo, propionilo, *n*-butirilo, iso-butirilo y pivaloilo.

Monoalquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino y *terc*-butilamino.

Dialquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o distintos que presentan respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*n*-butil-*N*-metilamino y *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino.

Heteroaróilo (heteroarilcarbonilo) representa en el marco de la invención un heterociclo aromático (heteroaromático) con en total 5 ó 6 átomos de anillo y hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S que está unido por un grupo carbonilo. A modo de ejemplo son de mencionar: furoilo, pirroilo, tienoilo, pirazoloilo, imidazoilo, tiazoloilo, oxazoilo, isoxazoilo, isotiazoloilo, triazoilo, oxadiazoloilo, tiadiazoloilo, piridinoilo, pirimidinoilo, piridazinoilo, pirazinoilo. Se prefiere un resto de heteroaróilo de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S como, por ejemplo, furoilo, tienoilo, tiazoloilo, oxazoilo, isoxazoilo, isotiazoloilo, piridinoilo, pirimidinoilo, piridazinoilo, pirazinoilo.

Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, mientras que no se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención rige que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), benzoilo o heteroaróilo,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, amino, mono o dialquil (C_1-C_4)-amino,

R^4 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, furilo o pirrolilo que pueden estar respectivamente sustituidos una o dos veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo o amino, alcoxi (C_1-C_4), etinilo, ciclopropilo y amino,

n representa el número 1, 2 ó 3,

y

X representa O o $N-R^5$, en la que

R^5 significa hidrógeno, ciano o alquilo (C_1-C_6),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

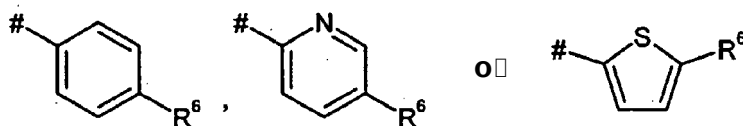
Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano o metilo,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o metoxi,

R^4 de fórmula



en las que

R^6 significa flúor, cloro, metilo o etinilo

y

el punto de unión con el grupo carbonilo,

n representa el número 1 ó 2,

y

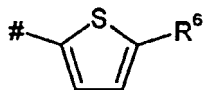
X representa O,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa hidrógeno,

- R^2 representa hidrógeno,
 R^3 representa hidrógeno, flúor o metilo,
 R^4 representa un grupo de fórmula



- 5 en la que
 R^6 significa flúor, cloro o metilo
y
el punto de unión con el grupo carbonilo,

- 10 n representa el número 1 ó 2,
y

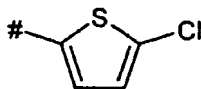
X representa O,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^2 y R^3 representan hidrógeno.

- 15 También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que
 R^4 representa un grupo de fórmula



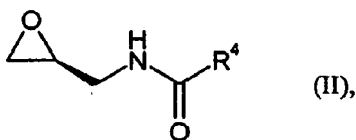
en la que # significa el punto de unión con el grupo carbonilo.

- 20 También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que X representa O.

Las definiciones de restos especificadas por separado en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos también se sustituyen discrecionalmente por definiciones de restos de otras combinaciones independientemente de las combinaciones especificadas respectivas de los restos.

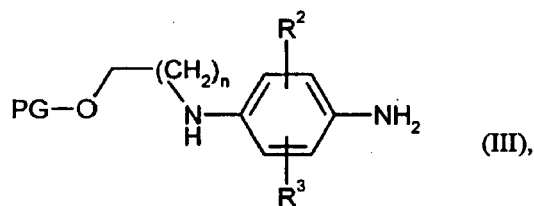
- 25 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos anteriormente mencionados.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno y X representa oxígeno, caracterizado porque compuestos de fórmula (II)



en la que R^4 presenta el significado anteriormente especificado,

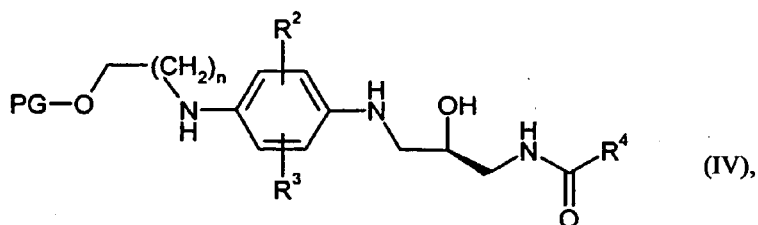
se hacen reaccionar en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un ácido de Lewis, con un compuesto de fórmula (III)



en la que n, R² y R³ tienen los significados especificados anteriormente

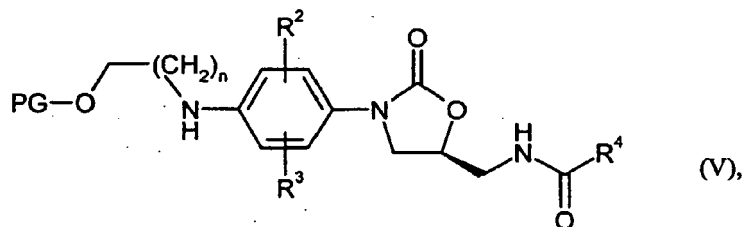
5 y

PG representa un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente representa trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo, para dar compuestos de fórmula (IV)



en la que n, PG, R², R³ y R⁴ presentan los significados anteriormente especificados,

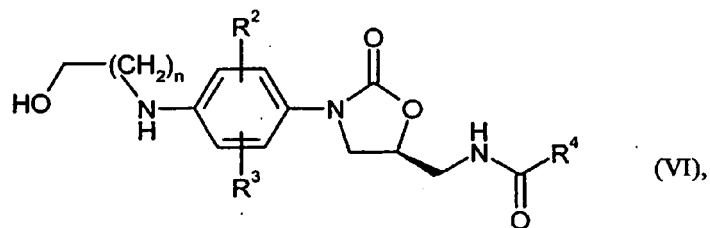
10 éstos reaccionan luego en un disolvente inerte con un equivalente de ácido carbónico, por ejemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol, para dar compuestos de fórmula (V)



en la que n, PG, R², R³ y R⁴ presentan los significados anteriormente especificados,

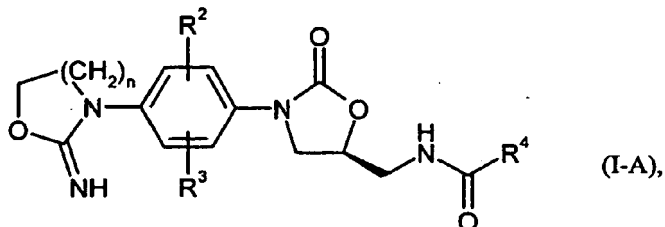
a continuación o

15 [A] se hace reaccionar mediante disociación del grupo protector PG bajo condiciones habituales para dar compuestos de fórmula (VI)



en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

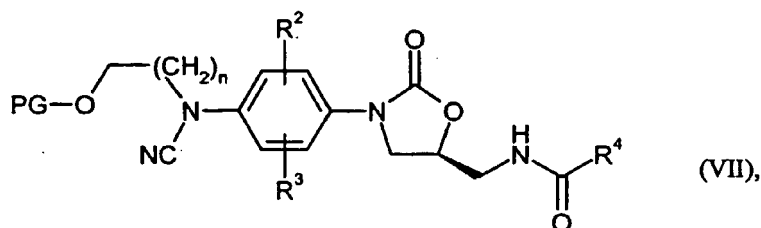
y los compuestos de fórmula (VI) se convierten luego en un disolvente inerte en presencia de un ácido con bromuro de cianógeno en compuestos de fórmula (I-A)



5 en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

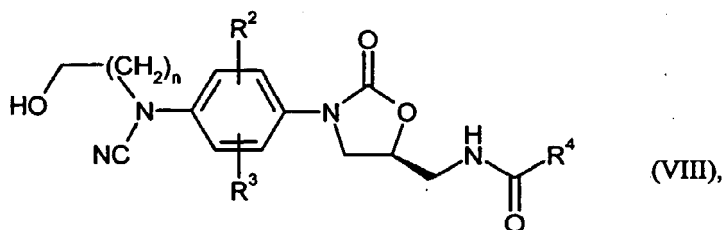
o

[B] se hace reaccionar primero en un disolvente inerte con bromuro de cianógeno, preferiblemente en presencia de una base, para dar compuestos de fórmula (VII)



10 en la que n , PG, R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

a continuación se convierte mediante disociación del grupo protector PG en compuestos de fórmula (VIII)

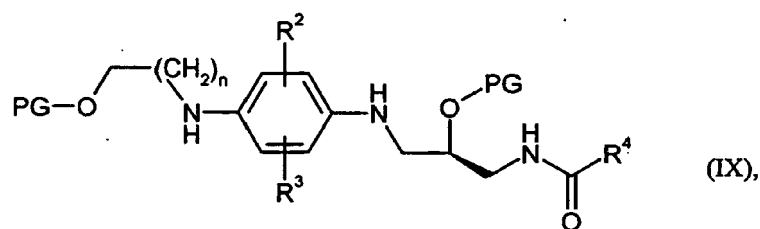


en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

15 y luego los compuestos de fórmula (VIII) se ciclan en un disolvente inerte en presencia de un ácido para dar compuestos de fórmula (I-A)

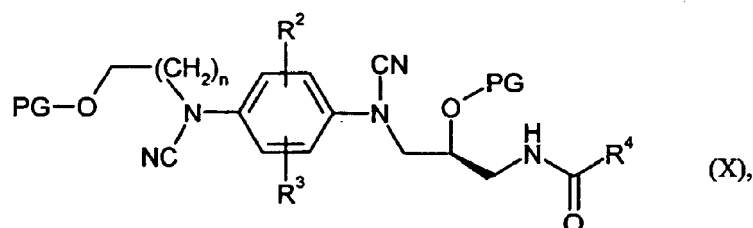
y los compuestos de fórmula (I-A) se hacen reaccionar dado el caso con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

20 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno y X representa NH, caracterizado porque a partir de los compuestos de fórmula (IV) introduciendo inicialmente de nuevo un grupo protector de hidroxilo PG se preparan compuestos de fórmula (IX)



en la que n, PG, R², R³ y R⁴ presentan los significados anteriormente especificados,

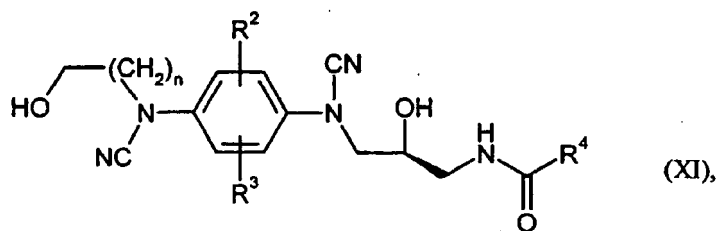
luego se convierten en un disolvente inerte con bromuro de cianógeno, preferiblemente en presencia de una base, en compuestos de fórmula (X)



5

en la que n, PG, R², R³ y R⁴ tienen los significados especificados anteriormente,

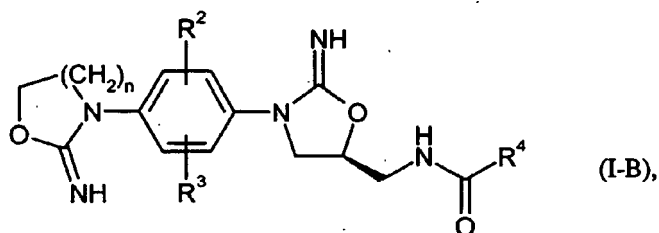
a continuación se hacen reaccionar mediante disociación de los grupos protectores PG para dar compuestos de fórmula (XI)



10

en la que n, R², R³ y R⁴ tienen los significados especificados anteriormente,

y éstos se ciclan en un disolvente inerte en presencia de un ácido para dar compuestos de fórmula (I-B)



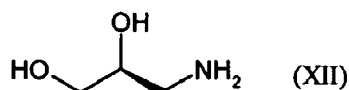
en la que n, R², R³ y R⁴ tienen los significados especificados anteriormente,

15

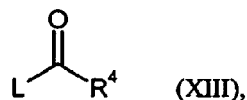
y los compuestos de fórmula (I-B) se hacen reaccionar dado el caso con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención de fórmula (I) en la que R¹ no representa hidrógeno pueden prepararse a

- partir de los compuestos de fórmula (VI) en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía [véase por ejemplo, para R^1 = alcanoilo: D. Douglass, J. Amer. Chem. Soc. 1934, 56, 719 y T. Shibamura, M. Shiono, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1977, 575-576; para R^1 = ciano: a) R. Evers, M. Michalik, J. Prakt. Chem. 1991, 333, 699-710; N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, Tetrahedron 2001, 57, 9309-9316; G. Berecz, J. Reiter, G. Argay, A. Kalman, J. Heterocycl. Chem. 2002, 39, 319-326; b) R. Mohr, A. Buschauer, W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) 1988, 321, 221-227; para R^1 = alquilo: a) V.A. Vaillancourt y col., J. Med. Chem. 2001, 44, 1231-1248; b) F. B. Dains y col., J. Amer. Chem. Soc. 1925, 47, 1981-1989; J. Amer. Chem. Soc. 1922, 44, 2637-2643 y T. Shibamura, M. Shiono, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1977, 575-576; véanse también los esquemas de síntesis 3 y 4].
- Los compuestos según la invención también pueden prepararse dado el caso mediante otras conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los compuestos de fórmula (I) citados bajo R^2 , R^3 y R^4 obtenidos a partir de los procedimientos anteriores. Estas conversiones se realizan según procedimientos habituales y comprenden, por ejemplo, reacciones como alquilación, aminación, acilación, esterificación, disociación de ésteres, formación de amidas, oxidación o reducción, así como la introducción y la eliminación de grupos protectores temporales.
- Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o *tert*-butanol, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, u otros disolventes como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilpropilurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o también agua. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere usar dioxano, tetrahydrofurano, etanol o sus mezclas con agua.
- La etapa de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) también puede realizarse opcionalmente con la adición de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis como, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de iterbio (III).
- La reacción (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferiblemente de +20 °C a +80 °C.
- El cierre de anillo para dar la oxazolidinona en la etapa de procedimiento (IV) $\rightarrow$ (V) se realiza preferiblemente con *N,N'*-carbonyldiimidazol como equivalente de ácido carbónico con adición de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina como base. La reacción se realiza preferiblemente en tetrahydrofurano como disolvente en un intervalo de temperatura de +20 °C a +70 °C.
- En las etapas de procedimiento (V) $\rightarrow$ (VI), (VII) $\rightarrow$ (VIII) o (X) $\rightarrow$ (XI), la disociación de trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo como grupos protectores de hidroxilo (PG) preferiblemente usados puede realizarse con ayuda de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) o en el caso de la reacción (V) $\rightarrow$ (VI) también con fluoruro de hidrógeno. Las reacciones se realizan en general en tetrahydrofurano como disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +40 °C.
- Las secuencias de reacción (VII) $\rightarrow$ (VIII) $\rightarrow$ (I-A) o (X) $\rightarrow$ (XI) $\rightarrow$ (I-B) en total se realizan con especial preferencia usando un grupo protector de hidroxilo lábil a ácidos como, por ejemplo, trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo en presencia de un exceso de un ácido como reacción de una sola etapa, sin aislamiento de la etapa intermedia (VIII) o (XI).
- Como disolventes inertes para las etapas de procedimiento (VI) $\rightarrow$ (I-A), (V) $\rightarrow$ (VII), (VIII) $\rightarrow$ (I-A), (IX) $\rightarrow$ (X) y (XI) $\rightarrow$ (I-B) son especialmente adecuados tetrahydrofurano, diclorometano, acetonitrilo o mezclas de estos disolvente. Estas etapas de procedimiento se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +50 °C, preferiblemente de 0 °C a +40 °C.
- Como ácidos son adecuados en las etapas de procedimiento (VI) $\rightarrow$ (I-A) y (VIII) $\rightarrow$ (I-A) y las secuencias de reacción (VII) $\rightarrow$ (VIII) $\rightarrow$ (I-A) o (X) $\rightarrow$ (XI) $\rightarrow$ (I-B) ácidos inorgánicos u orgánicos especialmente fuertes como, por ejemplo, fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético.
- Las etapas de procedimiento (V) $\rightarrow$ (VII) y (IX) $\rightarrow$ (X) se realizan preferiblemente en presencia de una base. Para esto son especialmente adecuadas bases inorgánicas como, por ejemplo, carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o hidruros alcalinos como hidruro de sodio.
- Las reacciones mencionadas pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar (0,05 a 0,5 MPa)). En general se trabaja respectivamente a presión normal.
- Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según el procedimiento descrito en el documento WO 2004/101557 a partir de (2S)-3-aminopropano-1,2-diol de fórmula (XII)



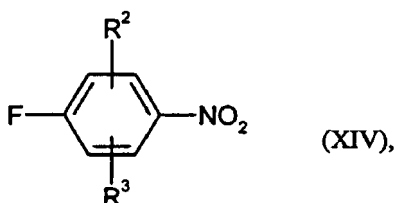
y derivados de ácido carboxílico de fórmula (XIII)



en la que R^4 tiene el significado especificado anteriormente y

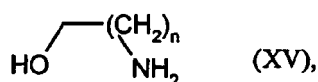
5 L representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, especialmente representa cloro.

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse en analogía a los procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, mediante reacción de compuestos de fórmula (XIV)



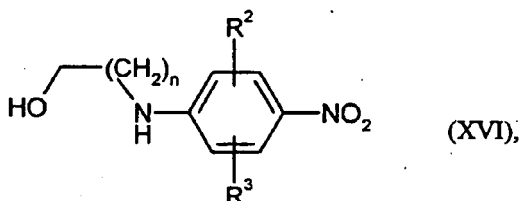
en la que R^2 y R^3 tienen los significados especificados anteriormente,

10 con un compuesto de fórmula (XV)



en la que n tiene el significado especificado anteriormente,

para dar compuestos de fórmula (XVI)

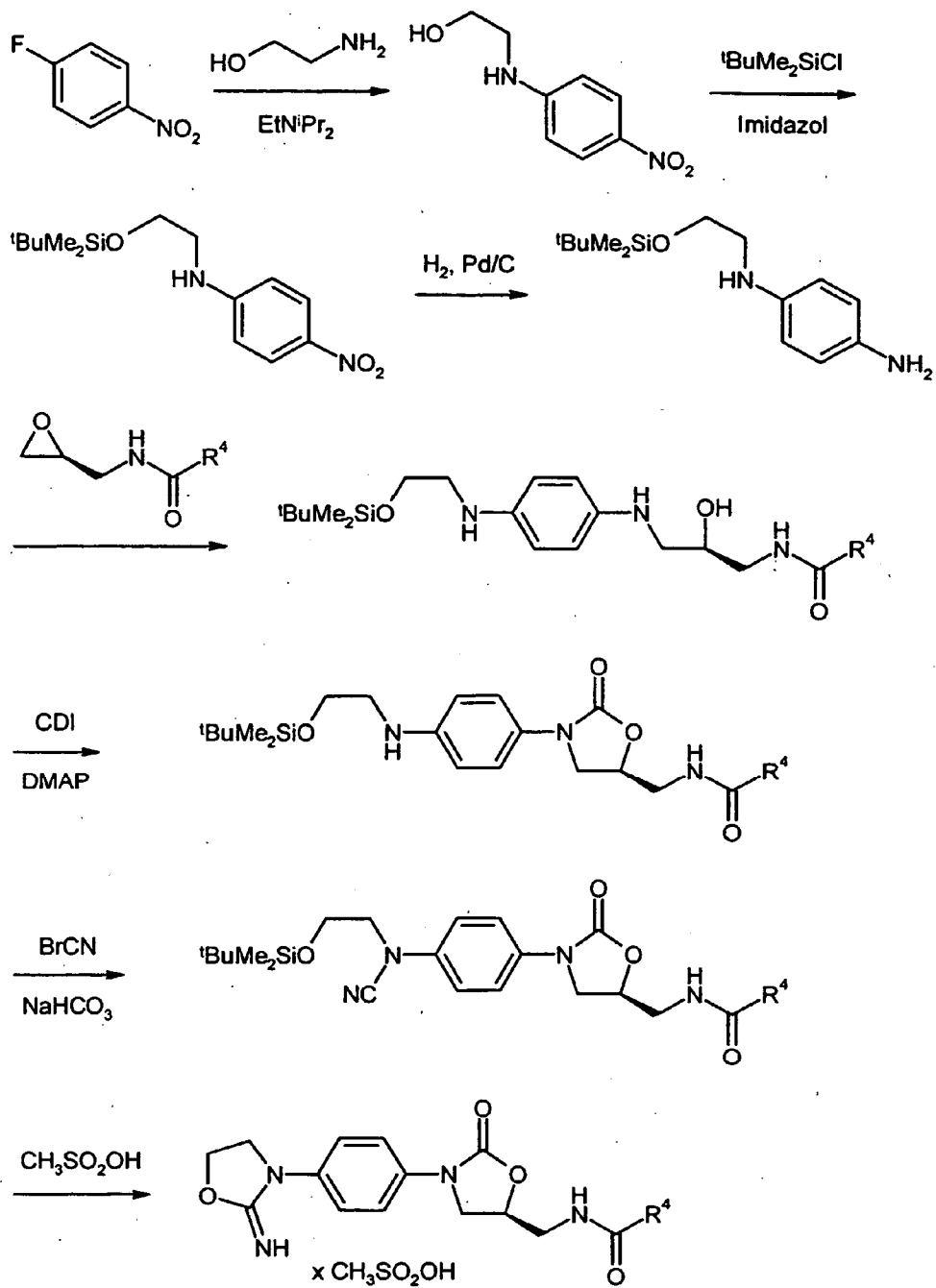


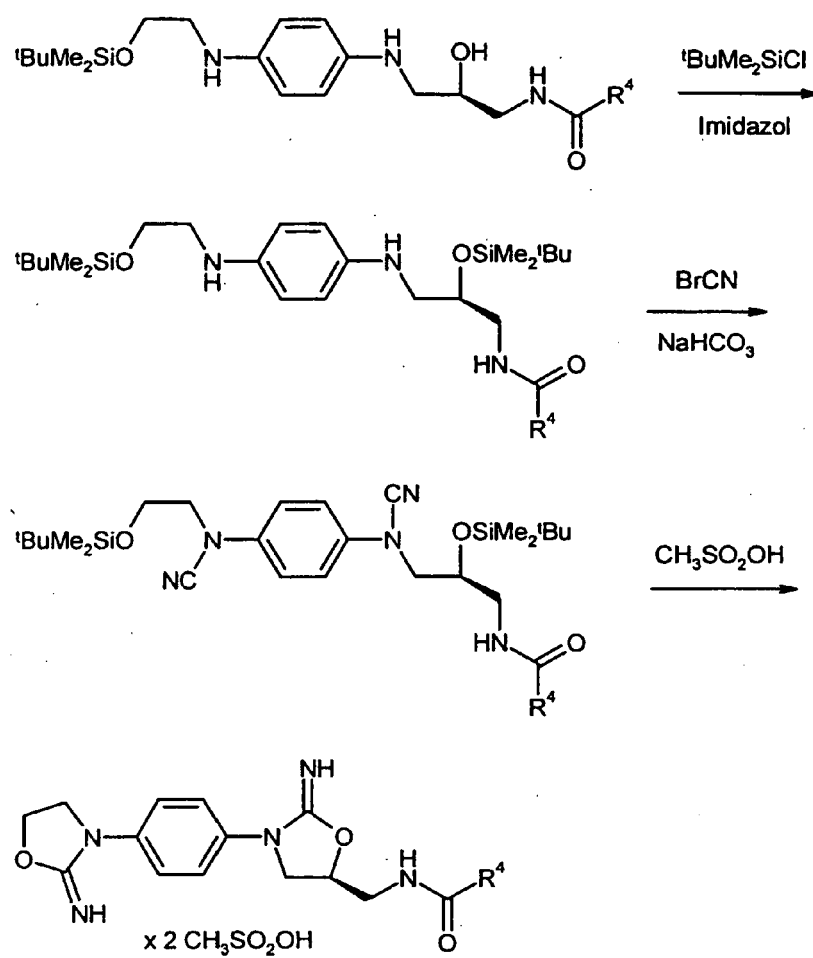
15 en la que n, R^2 y R^3 tienen los significados especificados anteriormente,

posterior introducción del grupo protector de hidroxilo PG y posterior reducción del grupo nitro en amina.

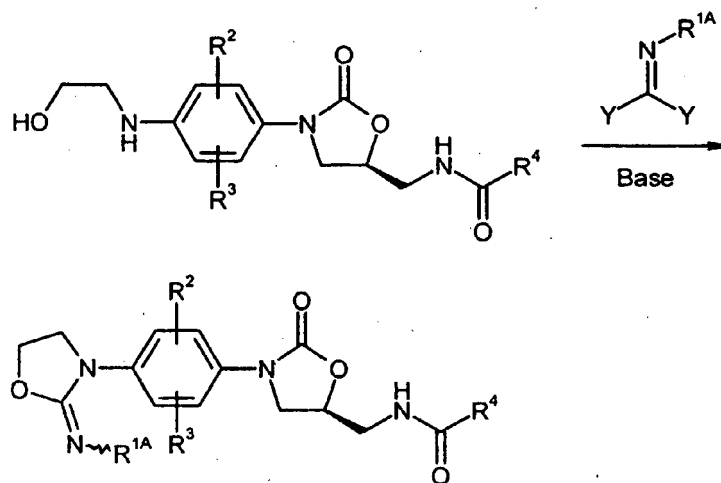
Los compuestos de fórmulas (XII), (XIII), (XIV) y (XV) pueden obtenerse comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

20 La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1

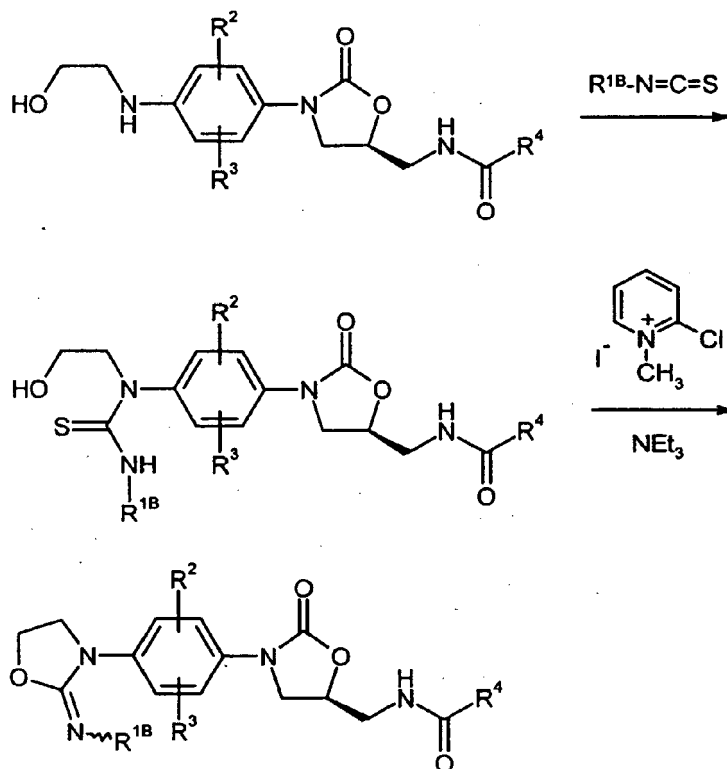
Esquema 2

Esquema 3



[R^{1A} = CN o alquilo; Y = grupo saliente, por ejemplo, MeS o PhO].

Esquema 4



[R^{1B} = alquilo, alcanóilo, benzoílo o heteroaróilo].

[Abreviaturas: ^tBu = *terc*-butilo; CDI = *N,N'*-carbonildiimidazol; DMAP = 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; Et = etilo; Me = metilo; Ph = fenilo; Pr = isopropilo].

Los compuestos según la invención muestran un valioso espectro de acción farmacológico imprevisible.

5 Por tanto, son adecuados para uso como fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

En el caso de los compuestos según la invención se trata de inhibidores selectivos del factor de coagulación de la sangre Xa que actúan especialmente de anticoagulantes.

Además, los compuestos según la invención disponen de propiedades fisicoquímicas favorables como, por ejemplo, una buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, lo que es ventajoso para su aplicación terapéutica.

10 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

15 Entre las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención figuran especialmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de la vena renal, ataques isquémicos transitorios, así como accidente cerebrovascular trombótico y tromboembólico.

20 Por tanto, las sustancias también son adecuadas para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardíogenas como, por ejemplo, isquemias cerebrales, ataque de apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación atrial y aquellas que se someten a una cardioversión, además de en pacientes con enfermedades de las válvulas del corazón o con válvulas del corazón artificiales. Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de coagulación intravascular diseminada (DIC).

25 Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas del corazón.

30 Además, los compuestos según la invención también se consideran para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además de también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes con tumores, especialmente aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimio o radioterapia.

35 Los compuestos según la invención también pueden usarse además para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para la conservación de hemoderivados y productos de plasma, para la purificación/tratamiento previo de catéteres y otros coadyuvantes y aparatos médicos, para el recubrimiento de superficies artificiales de coadyuvantes y aparatos médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen el factor Xa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

40 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

45 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*, especialmente en sangre procedente de banco o de muestras biológicas que contienen el factor Xa que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto según la invención.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención y uno o varios principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Agentes hipolipemiantes, especialmente inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, especialmente inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina); antagonistas del receptor AII (angiotensina II); antagonistas de los β -adrenoceptores; antagonistas de los alfa-1-adrenoceptores; diuréticos; bloqueadores de los canales de calcio; sustancias que producen un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) como, por ejemplo, estimulantes de la guanilatociclasa soluble;
- Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores del PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (inhibidores de TAFI);
- Sustancias anticoagulatoriamente eficaces (anticoagulantes);
- Sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidoras de la agregación trombocítica);
- así como antagonistas de los receptores de fibrinógeno (antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa);
- así como antiarrítmicos.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente mencionados.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de un modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuados según el estado de la técnica formas de administración eficaces que liberan rápidamente y/o de forma modificada los compuestos según la invención que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, grageas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inserción de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para el oído y los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, tiritas), leche, pastas, espumas, polvos para extender sobre la piel, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mediante mezcla con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes figuran, entre otros, excipientes (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o reticulantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, ha resultado ser ventajoso administrar para la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr los resultados deseados. Para la administración por vía oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferida de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, reacción individual al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. Entonces, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de administración de mayores cantidades puede ser recomendable repartir éstas en varias administraciones únicas durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los datos de porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre y cuando no se indique lo contrario, porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos

d	día(s)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del teórico (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
EM-CL	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
RP	fase inversa (en HPLC)
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de EM-CL y HPLC

Procedimiento 1:

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2:

5 Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A $\rightarrow$ 2,5 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3:

10 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A $\rightarrow$ 2,5 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4:

15 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A $\rightarrow$ 2,5 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5:

20 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A $\rightarrow$ 0,2 min 100 % de A $\rightarrow$ 2,9 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,1 min 10 % de A $\rightarrow$ 5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6:

25 Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 10 % de B $\rightarrow$ 3,0 min 95 % de B $\rightarrow$ 4,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min $\rightarrow$ 3,0 min 3,0 ml/min $\rightarrow$ 4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7:

30 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B $\rightarrow$ 0,5 min 2 % de B $\rightarrow$ 4,5 min 90 % de B $\rightarrow$ 9 min 90 % de B $\rightarrow$ 9,2 min 2 % de B $\rightarrow$ 10 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8:

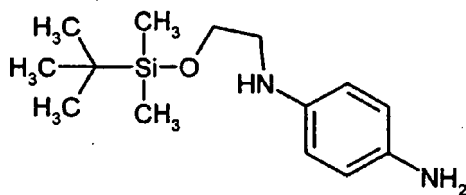
35 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B $\rightarrow$ 0,5 min 2 % de B $\rightarrow$ 4,5 min 90 % de B $\rightarrow$ 15 min 90 % de B $\rightarrow$ 15,2 min 2 % de B $\rightarrow$ 16 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9:

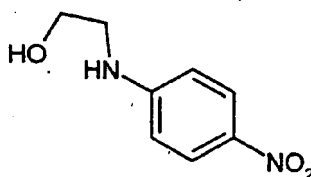
40 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B $\rightarrow$ 0,5 min 2 % de B $\rightarrow$ 4,5 min 90 % de B $\rightarrow$ 6,5 min 90 % de B $\rightarrow$ 6,7 min 2 % de B $\rightarrow$ 7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

45 *N*-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)benceno-1,4-diamina



Etapla a): 2-[(4-Nitrofenil)amino]etanol



5 Una solución de 101 g (716 mmoles) de 4-fluoronitrofenol en 500 ml de etanol se mezcla con 130 ml (2,15 mol, 3 eq.) de 2-aminoetanol y 274 ml (1,57 mol, 2,2 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50 °C, a continuación se mezcla con otros 86 ml (1,43 mol, 2,0 eq.) de 2-aminoetanol y 249 ml (1,43 mol, 2,0 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita de nuevo 12 h a 50 °C. La solución de reacción se concentra luego a vacío y el residuo se tritura con 600 ml de agua. El precipitado formado se separa por filtración, se lava varias veces con agua y se seca.

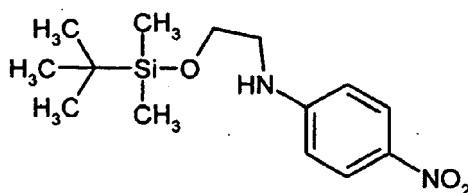
Rendimiento: 127 g (97 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 2,32$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 183$ $[M+H]^+$;

15 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,99$ (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,82 (t, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H).

Etapla b): *N*-(2-[(*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi]etil)-4-nitroanilina



20 Una solución de 30,8 g (169 mmoles) de 2-[(4-nitrofenil)amino]etanol en 300 ml de DMF se mezcla a TA con 30,6 g (203 mmoles, 1,2 eq.) de *tert*-butildimetilclorosilano y 17,3 g (254 mmoles, 1,5 eq.) de imidazol y se agita a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se disuelve en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae tres veces con respectivamente 80 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío.

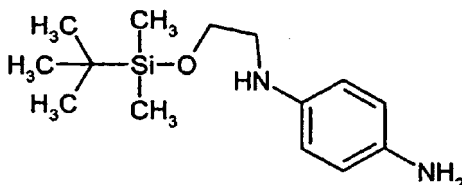
25 Rendimiento: 49,7 g (cuant.)

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 3,09$ min;

EM (ESIpos): $m/z = 297$ $[M+H]^+$;

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,98 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapas c): *N*-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)benceno-1,4-diamina



5

Una solución de 59,5 g (201 mmoles) de *N*-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-nitroanilina en 500 ml de etanol se mezcla bajo argón con 4 g de paladio sobre carbón activo (al 10 %) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a TA y presión normal. El catalizador se separa sobre una capa de filtración, se lava con etanol y el filtrado se concentra a vacío.

10

Rendimiento: 53 g (cuant.)

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,83 min;

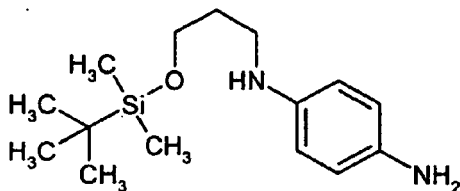
EM (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$;

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,42-6,30 (m, 4H), 4,48 (t, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

15

Ejemplo 2A

N-(3-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]propil)benceno-1,4-diamina



La preparación del compuesto del título se realiza mediante una secuencia de reacción análoga a la descrita en el Ejemplo 1A.

20

EM-CL (Procedimiento 6): R_t = 1,73 min;

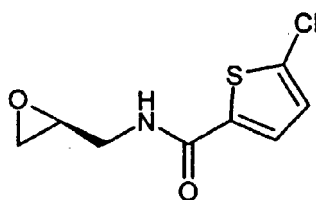
EM (ESIpos): m/z = 281 $[M+H]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,39 (d, 2H), 6,30 (d, 2H), 4,56 (s a, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Ejemplo 3A

25

5-Cloro-*N*-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-2-tiofencarboxamida

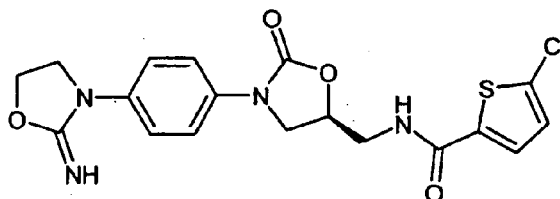


La preparación del compuesto del título se realiza como se describe en el documento WO 2004/101557 (Ejemplo 6A) mediante (i) acilación de clorhidrato de (2S)-3-aminopropano-1,2-diol con cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico en presencia de hidrogenocarbonato de sodio como base, (ii) intercambio de hidroxibromo con ayuda de ácido bromhídrico en ácido acético/anhidrido de ácido acético y (iii) formación de epóxido en presencia de carbonato potásico como base.

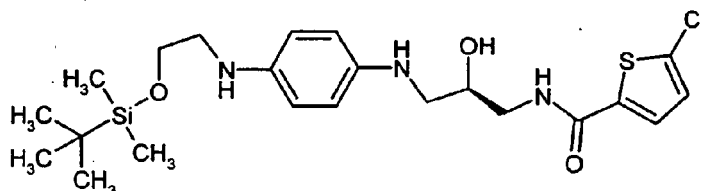
Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

5-Cloro-N-(((5S)-3-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-tiofen-2-carboxamida



Etapla a): N-[(2R)-3-({4-[(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil}amino)-2-hidroxiopropil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



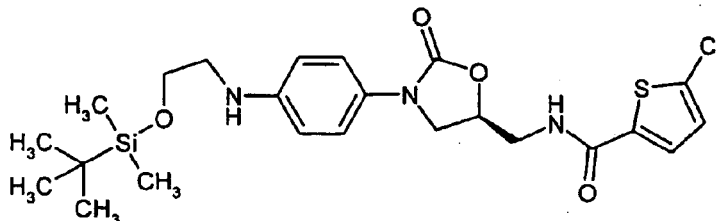
Una solución de 4,6 g (17,3 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 50 ml de THF se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 110 mg (0,17 mmoles, 0,01 eq.) de trifluorometanosulfonato de iterbio (III). A continuación se añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 2,6 g (12,1 mmoles, 0,7 eq.) del compuesto del Ejemplo 3A en 20 ml de THF en el plazo de 2 h a 60 °C. La mezcla se agita durante la noche a 60 °C, se mezcla de nuevo gota a gota en el plazo de 1 h con una solución de 1,1 g (5,2 mmoles, 0,3 eq.) del compuesto del Ejemplo 3A en 10 ml de THF y se agita otras 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentra luego a vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 200:1 → 40:1).

Rendimiento: 3,7 g (pureza del 93 %, 41 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,08$ min;

EM (ESI): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

Etapla b): N-(((5S)-3-[4-[(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 3,7 g (pureza del 93 %, 7,1 mmoles) de N-[(2R)-3-({4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil}amino)-2-hidroxiopropil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 110 ml de THF se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 400 mg (3,30 mmoles, 0,5 eq.) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 1,6 g (9,9 mmoles, 1,4 eq.) de

N,N'-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentra a vacío. El compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 80:1).

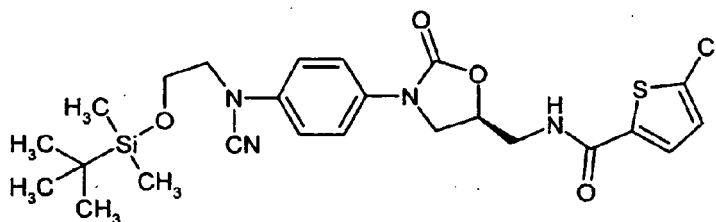
Rendimiento: 3,6 g (pureza del 94 %, 99 % d.t.)

5 EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 2,81$ min;

EM (ESI): $m/z = 510 [M+H]^+$;

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,93$ (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,56 (d, 2H), 5,43 (t, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,10 (qd, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

10 Etapa c): *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 9,3 g (17,3 mmoles) de *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 48 ml de THF se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 4,4 g (51,8 mmoles, 3 eq.) de hidrogenocarbonato de sodio y 6,9 ml de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 20,7 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agita 2 d a 40 °C y a continuación se mezcla con agua y diclorometano. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. El compuesto del título se aísla en éter diisopropílico mediante trituración del producto bruto.

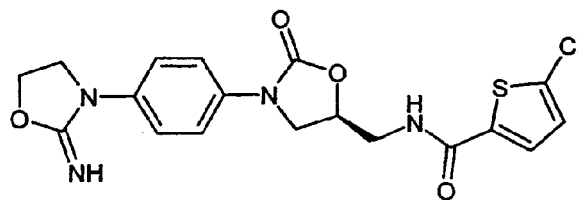
Rendimiento: 6,8 g (pureza del 92 %, 67 % d.t.)

20 HPLC (Procedimiento 8): $R_t = 5,26$ min;

EM (ESI): $m/z = 535 [M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,00$ (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,19 (t, 1H), 3,92-3,81 (m, 5H), 3,67-3,61 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa d): 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Una solución de 5,4 g (10,1 mmoles) de *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-(ciano)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 100 ml de THF se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 26 ml de solución de ácido fluorhídrico (al 10 % en acetonitrilo, 101 mmoles, 10 eq.). La mezcla de reacción se agita 2 d a temperatura ambiente y luego se concentra a vacío. El residuo se disuelve en 150 ml de mezcla de diclorometano/etanol (15:1), se mezcla con 10 ml de solución concentrada de hidrogenocarbonato de sodio y se agita 15 min a temperatura ambiente. Después de la separación de fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío.

Rendimiento: 4,1 g (96 % d.t.)

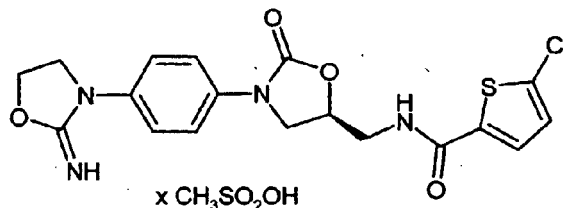
HPLC (Procedimiento 7): $R_t = 3,73$ min;

EM (ESI): $m/z = 421$ $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,98$ (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,13 (s a, 1H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,60 (t, 2H).

5 Ejemplo 2

Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-tiofen-2-carboxamida



10 Una solución de 2,0 g (3,7 mmoles) de *N*-(((5*S*)-3-[4-[[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]-(ciano)amino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida (Ejemplo 1, Etapa c) en 400 ml de acetonitrilo se mezcla a temperatura ambiente con en total 650 μl (10,1 mmoles, 2,7 eq.) de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se agita 2 d a temperatura ambiente, luego se concentra a vacío y el compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20:1 $\rightarrow$ 5:1).

Rendimiento: 1,9 g (98 % d.t.)

15 HPLC (Procedimiento 9): $R_t = 3,71$ min;

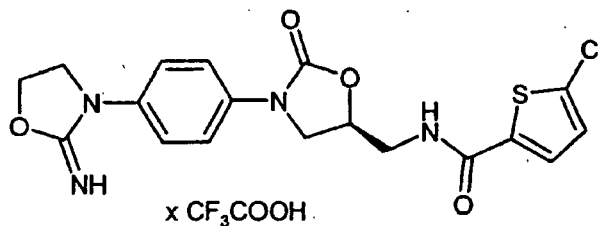
EM (ESI): $m/z = 421$ $[M+H]^+$ (base libre);

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,57$ (s a, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,80 (s a, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,22 (t, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,30 (s, 3H).

20 La preparación de las siguientes sales se realiza análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 mediante reacción con los ácidos correspondientes:

Ejemplo 3

Trifluoroacetato de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-tiofen-2-carboxamida



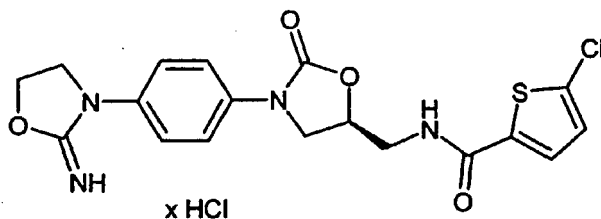
25 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,30$ min;

EM (ESI): $m/z = 421$ $[M+H]^+$ (base libre);

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,57$ (s a, 1H), 8,99 (t, 1H), 8,79 (s a, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,21 (t, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,63 (t, 2H).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 5-cloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-tiofen-2-carboxamida



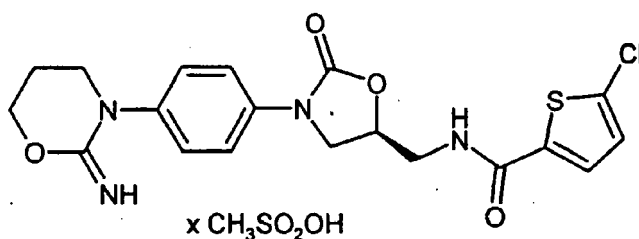
HPLC (Procedimiento 7): $R_t = 3,73 \text{ min}$;

5 EM (ESI): $m/z = 421 [M+H]^+$ (base libre);

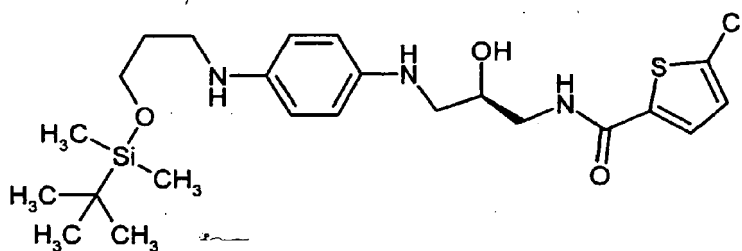
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 9,59$ (s a, 1H), 9,07 (t, 1H), 8,81 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,95-4,80 (m, 3H), 4,21 (t, 3H), 3,88 (dd, 1H), 3,62 (t, 2H).

Ejemplo 5

10 Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(2-imino-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-tiofen-2-carboxamida



Etapas a): *N*-[(2*R*)-3-({4-[(3-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)amino]fenil}amino)-2-hidroxiopropil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



15 Una solución de 8,6 g (30,6 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 40 ml de THF se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 95 mg (0,15 mmoles, 0,005 eq.) de trifluorometanosulfonato de iterbio (III). A continuación se añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 4,9 g (22,6 mmoles, 0,7 eq.) del compuesto del Ejemplo 3A en 15 ml de THF en el plazo de 2,5 h a 60 °C. La mezcla se agita durante la noche a 60 °C, se mezcla de nuevo con 1,7 g (7,9 mmoles, 0,3 eq.) del compuesto del Ejemplo 3A y se agita otras 17 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentra luego a vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1 → 50:1).

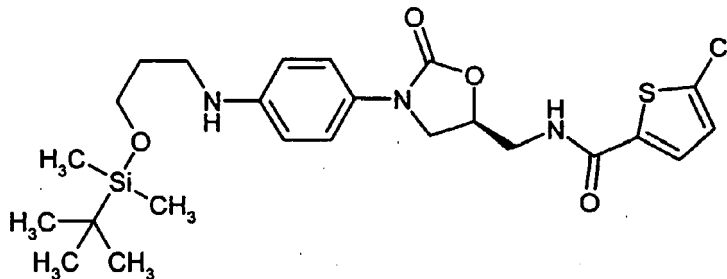
20

Rendimiento: 5,2 g (pureza del 64 %, 22 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,88 \text{ min}$;

EM (ESI): $m/z = 498 [M+H]^+$.

Etapla b): *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(3-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 5,2 g (pureza del 64 %, 6,70 mmoles) de *N*-[[(2*R*)-3-{4-[(3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}propil)amino]fenil}amino)-2-hidroxipropil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 65 ml de THF se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 409 mg (3,35 mmoles, 0,5 eq.) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 1,6 g (10,1 mmoles, 1,5 eq.) de *N,N*-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agita 1 d a temperatura ambiente, luego se mezcla con otros 409 mg (3,35 mmoles, 0,5 eq.) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 1,6 g (10,1 mmoles, 1,5 eq.) de *N,N'*-carbonildiimidazol y se agita de nuevo 1 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra luego a vacío y el compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 300:1 → 100:1).

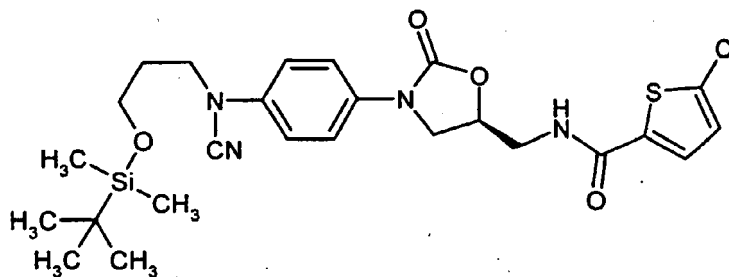
Rendimiento: 1,2 g (pureza del 98 %, 33 % d.t.), así como 620 mg (pureza del 87 %, 15 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 2,82$ min;

EM (ESI): $m/z = 524 [M+H]^+$;

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,94$ (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 4,77-5,68 (m, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,99 (qd, 2H), 1,68 (q, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapla c): *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(3-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)(ciano)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 1,2 g (2,2 mmoles) de *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 7,5 ml de THF se mezcla a temperatura ambiente con 563 mg (6,70 mmoles, 3 eq.) de hidrogenocarbonato de sodio y 893 μl de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 2,7 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agita 1 d a 40 °C y a continuación se mezcla con agua y diclorometano. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. El compuesto del título se aísla en acetato de etilo mediante recristalización del producto bruto.

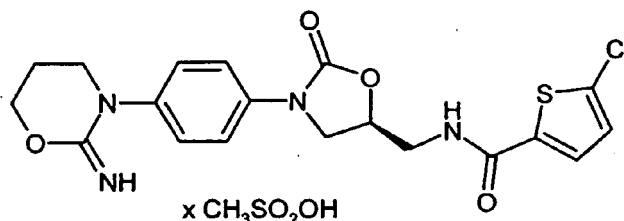
Rendimiento: 814 mg (66 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 6): $R_t = 2,73$ min;

EM (ESI): $m/z = 549 [M+H]^+$;

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,96$ (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,75-3,64 (m, 4H), 3,59 (t, 2H), 1,84 (q, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

5 **Etapla d):** Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-(2-imino-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il] metil]tiofen-2-carboxamida



10 Una suspensión de 808 mg (1,47 mmoles) de *N*-[[(5*S*)-3-[4-[(3-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]propil](ciano)amino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 159 ml de acetonitrilo se mezcla a temperatura ambiente con 201 μ l (3,09 mmoles, 2,1 eq.) de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se agita 2 d a temperatura ambiente, luego se concentra a vacío y el compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 5:1 $\rightarrow$ 4:1).

Rendimiento: 400 mg (51 % d.t.)

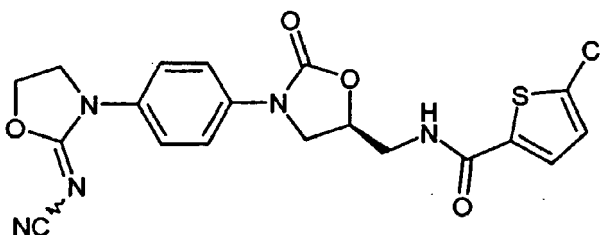
HPLC (Procedimiento 7): $R_t = 3,75$ min;

EM (ESI): $m/z = 435 [M+H]^+$ (base libre);

15 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,00$ (t, 1H), 8,74 (s a, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,70 (d, 1H, así como s a, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,62 (t, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (q, 2H).

Ejemplo 6

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[2-(cianoimino)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]tiofen-2-carboxamida



20 El compuesto del título se obtiene como producto secundario en la reacción de 5-cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[(2-hidroxietil)amino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 7, Etapa a) con solución de bromuro de cianógeno en exceso (3 M en diclorometano, 50 eq.) en diclorometano y posterior procesamiento básico con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (véase el Ejemplo 1, Etapa c).

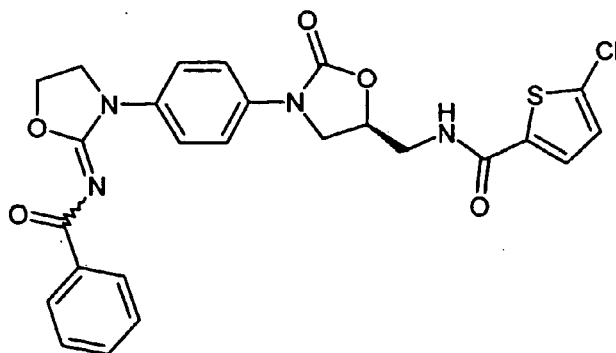
HPLC (Procedimiento 7): $R_t = 3,95$ min;

25 EM (ESI): $m/z = 446 [M+H]^+$;

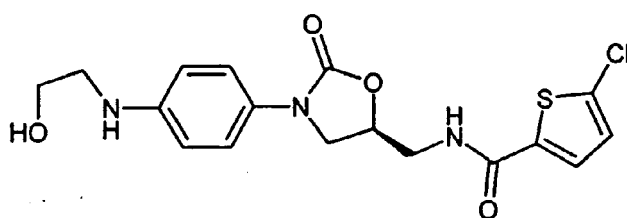
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,97$ (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,73 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,18 (t, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,61 (t, 2H).

Ejemplo 7

N-[[(5*S*)-3-[4-[2-(Benzoilimino)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Etapa a): 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Una solución de 900 mg (1,76 mmoles) de *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida en 25 ml de THF se mezcla a 0 °C con 3,5 ml de solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en THF, 3,53 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita 2 h a temperatura ambiente y luego se concentra a vacío. El compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida del producto bruto en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 20:1).

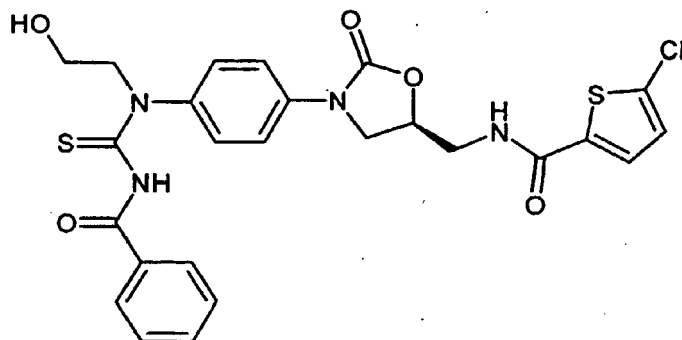
Rendimiento: 365 mg (52 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min;

EM (ESI): $m/z = 396$ $[M+H]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,95$ (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,45 (t, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,53 (qd, 2H), 3,07 (qd, 2H).

Etapa b): *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(Benzoilamino)carbonotioil](2-hidroxietil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



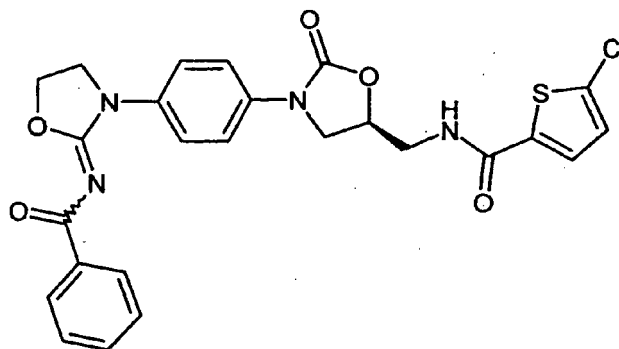
Una solución de 500 mg (1,26 mmoles) de 5-cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida en 20 ml acetona se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 200 μ l (1,52 mmoles, 1,2 eq.) de benzoilisotiocianato. La mezcla de reacción se agita 3 d a temperatura ambiente y luego se concentra a vacío. El compuesto del título se aísla en éter diisopropílico mediante trituración del residuo.

Rendimiento: 730 mg (pureza del 86 %, 89 % d.t.)

HPLC (Procedimiento 7): $R_t = 4,14$ min;

EM (ESI): $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

5 Etapa c): *N*-[[(5*S*)-3-{4-[2-(Benzoilimino)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



10 Una suspensión de 720 mg (1,09 mmoles) de *N*-[[(5*S*)-3-{4-[(benzoilamino)carbonotioil](2-hidroxietil)amino}fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida y 390 μ l (2,73 mmoles, 2,5 eq.) de trietilamina en 12 ml de acetonitrilo se mezcla bajo argón a temperatura ambiente con 419 mg (1,64 mmoles, 1,5 eq.) de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio. La mezcla de reacción se agita 17 h a temperatura ambiente y se mezcla a continuación con agua y diclorometano. Después de la separación de fases, la fase acuosa se reextrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa.

Rendimiento: 213 mg (39 % d.t.), así como 162 mg (pureza del 90 %, 26 % d.t.)

15 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,34$ min;

EM (ESI): $m/z = 525$ $[M+H]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,97$ (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,24-4,15 (m, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,61 (t, 2H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

20 Los compuestos según la invención actúan especialmente de inhibidores selectivos del factor de coagulación de la sangre Xa y tampoco inhiben o sólo a concentraciones claramente mayores otras serina-proteasas como plasmina o tripsina.

25 Como "selectivos" se designan aquellos inhibidores del factor de coagulación de la sangre Xa en los que los valores de CI_{50} para la inhibición del factor Xa son al menos 100 veces más pequeños en comparación con los valores de CI_{50} para la inhibición de otras serina-proteasas, especialmente plasmina y tripsina, haciéndose referencia en lo referente a los procedimientos de prueba para la selectividad a los procedimientos de prueba descritos a continuación de los Ejemplos B.a.1) y B.a.2).

Las ventajosas propiedades farmacológicas de los compuestos según la invención pueden determinarse mediante los siguientes procedimientos:

30 a) Descripciones de las pruebas (*in vitro*)

a.1) Medición de la inhibición del factor Xa:

La actividad enzimática del factor Xa (FXa) se mide mediante la reacción de un sustrato cromógeno específico para el FXa. A este respecto, el factor Xa se disocia del sustrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se realizan del siguiente modo en placas de microtitulación:

35 Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO a diferentes concentraciones y se incuban durante 10 minutos

con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 150 mmol/l de NaCl, BSA al 0,1 % [albúmina de suero bovino], pH = 8,3) a 25 °C. Como control sirve DMSO puro. A continuación se añade el sustrato cromógeno (150 µmol/l de Pefachrome® FXa de la empresa Pentapharm). Después de 20 minutos de duración de la incubación a 25 °C, la extinción se determina a 405 nm. Las extinciones de los lotes de prueba con sustancia de prueba se comparan con los lotes de control sin sustancia de prueba y de esto se calculan los valores de Cl_{50} .

Los datos de acción representativos de esta prueba se indican en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

Ejemplo nº	Cl_{50} [nM]
1	1,1
5	3,1
6	16

a.2) Determinación de la selectividad:

Para detectar la inhibición selectiva de FXa, las sustancias de prueba se investigan para la inhibición de otras serina-proteasas humanas como tripsina y plasmina. Para determinar la actividad enzimática de tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l), estas enzimas se disuelven en tampón Tris (100 mmol/l, 20 mmol/l de $CaCl_2$, pH = 8,0) y se incuban durante 10 minutos con sustancia de prueba o disolvente. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante la adición de los sustratos cromógenos específicos correspondientes (Chromozym Trypsin® y Chromozym Plasmin®; empresa Roche Diagnostics) y se determina la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se realizan a 37 °C. Las extinciones de los lotes de prueba con sustancia de prueba se comparan con las muestras de control sin sustancia de prueba y de esto se calculan los valores de Cl_{50} .

a.3) Determinación del efecto anticoagulante:

El efecto anticoagulante de las sustancias de prueba se determina *in vitro* en plasma humano y de conejo. Para esto se extrae sangre usando una solución de citrato de sodio 0,11 molar como receptor en una relación de mezcla citrato de sodio/sangre de 1:9. La sangre se mezcla bien inmediatamente después de la extracción y se centrifuga 10 minutos a aproximadamente 2500 g. El sobrenadante se separa por pipeteado. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, prueba rápida) se determina en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o del disolvente correspondiente con un kit de prueba habitual en el comercio (Hemoliance® RecombiPlastin, empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de prueba se incuban 3 minutos a 37 °C con el plasma. A continuación se provoca la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determina el momento de tiempo de la aparición de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de prueba que produce la duplicación del tiempo de protrombina.

b) Determinación de la acción antitrombótica (*in vivo*)

b.1) Modelo de derivación arteriovenosa (conejo):

Conejos en ayunas (cepa: Esd: NZW) se anestesian mediante administración intramuscular de una solución de rompun/ketavet (5 mg/kg o 40 mg/kg). La formación de trombos se produce en una derivación arteriovenosa según el procedimiento descrito por C.N. Berry y col. [Semin. Thromb. Hemost. 1996, 22, 233-241]. Para ello se diseccionan la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Entre los dos vasos se coloca una derivación extracorpórea mediante un catéter venoso de 10 cm de longitud. Este catéter está unido en el centro a otro tubo de polietileno de 4 cm de longitud (PE 160, Becton Dickinson) que contiene para la generación de una superficie trombogénica un hilo de nailon cardado y dispuesto para formar un bucle. La circulación extracorpórea se mantiene durante 15 minutos. Entonces se saca la derivación y el hilo de nailon se pesa inmediatamente con el trombo. El peso en vacío del hilo de nailon se ha determinado antes del inicio del experimento. Las sustancias de prueba se administran o intravenosamente mediante una vena de la oreja o por vía oral mediante sonda esofágica antes de colocar el circuito extracorpóreo.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden convertirse de la siguiente forma en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

5 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

10 La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El gránulo se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (forma de los comprimidos, véase anteriormente). Como valor de consigna para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión que puede administrarse por vía oral:

Composición:

15 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto según la invención se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta terminar el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente 6 horas.

Solución que puede administrarse por vía oral:

20 Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 20 g de solución oral.

Preparación:

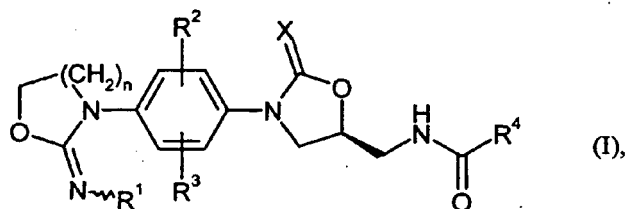
25 El compuesto según la invención se suspende con agitación en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato. El proceso de agitación continúa hasta la solución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

30 El compuesto según la invención se disuelve en un disolvente fisiológicamente compatible a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), benzoilo o heteroaróilo,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, amino, mono o dialquil (C_1-C_4)-amino,

10 R^4 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, furilo o pirrolilo que pueden estar respectivamente sustituidos una o dos veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo o amino, alcoxi (C_1-C_4), etinilo, ciclopropilo y amino,

n representa el número 1, 2 ó 3,

y

X representa O o $N-R^5$, en la que

15 R^5 significa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6) o fenilo, pudiendo estar fenilo sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2.- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

20 R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), benzoilo o heteroaróilo,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, amino, mono o dialquil (C_1-C_4)-amino,

25 R^4 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, furilo o pirrolilo que pueden estar respectivamente sustituidos una o dos veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo o amino, alcoxi (C_1-C_4), etinilo, ciclopropilo y amino,

n representa el número 1, 2 ó 3,

y

X representa O o $N-R^5$, en la que

30 R^5 significa hidrógeno, ciano o alquilo (C_1-C_6),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

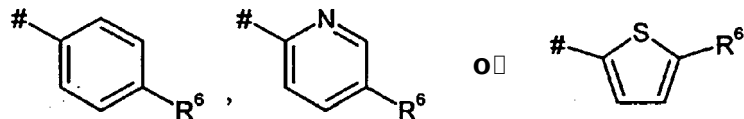
3.- Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que

R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano o metilo,

R^2 representa hidrógeno,

R³ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o metoxi,

R⁴ representa un grupo de fórmula



en las que

5 R⁶ significa flúor, cloro, metilo o etilo

y

el punto de unión con el grupo carbonilo,

n representa el número 1 ó 2,

y

10 X representa O,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

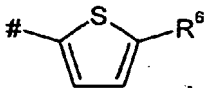
4.- Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

15 R³ representa hidrógeno, flúor o metilo,

R⁴ representa un grupo de fórmula



en la que

R⁶ significa flúor, cloro o metilo

20 y

el punto de unión con el grupo carbonilo,

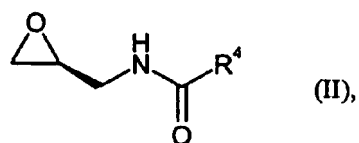
n representa el número 1 ó 2,

y

X representa O,

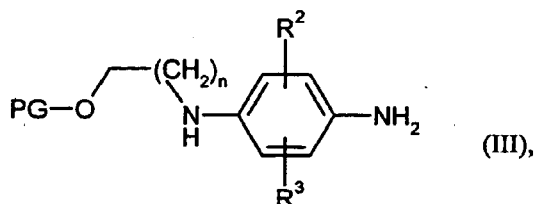
25 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5.- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno y X representa oxígeno, caracterizado porque compuestos de fórmula (II)



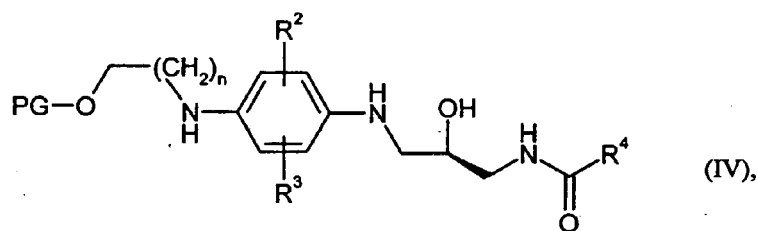
en la que R^4 presenta el significado especificado en la reivindicación 1

se hacen reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (III)

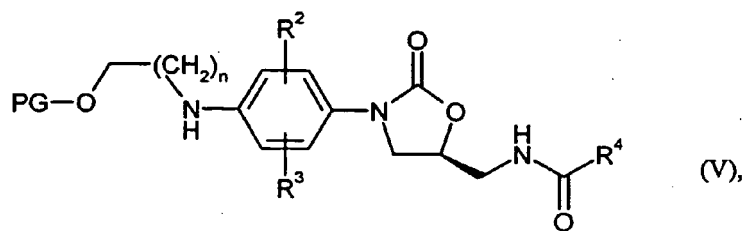


- 5 en la que n , R^2 y R^3 tienen los significados especificado en la reivindicación 1
y

PG representa un grupo protector de hidroxilo
para dar compuestos de fórmula (IV)



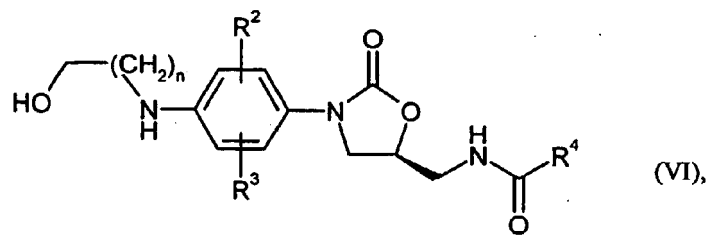
- 10 en la que n , PG, R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados anteriormente especificados,
éstos reaccionan luego en un disolvente inerte con un equivalente de ácido carbónico para dar compuestos de fórmula (V)



en la que n , PG, R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados anteriormente especificados,

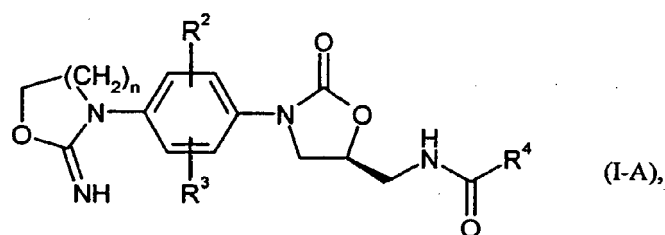
- 15 a continuación o

[A] se hace reaccionar mediante disociación del grupo protector PG para dar compuestos de fórmula (VI)



en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente

y los compuestos de fórmula (VI) se convierten luego en un disolvente inerte en presencia de un ácido con bromuro de cianógeno en compuestos de fórmula (I-A)

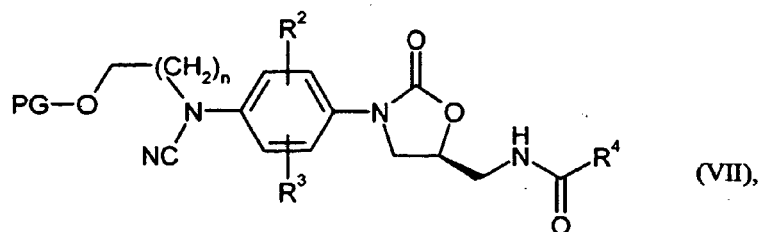


5

en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

o

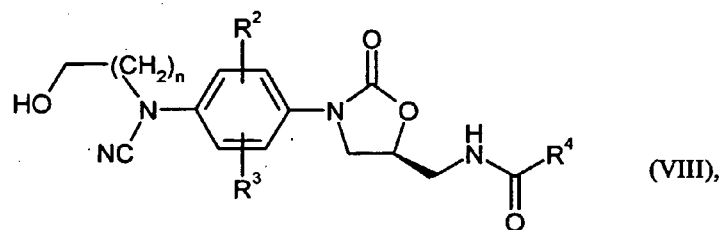
[B] se hace reaccionar primero en un disolvente inerte con bromuro de cianógeno para dar compuestos de fórmula (VII)



10

en la que n , PG, R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

a continuación se convierte mediante disociación del grupo protector PG en compuestos de fórmula (VIII)



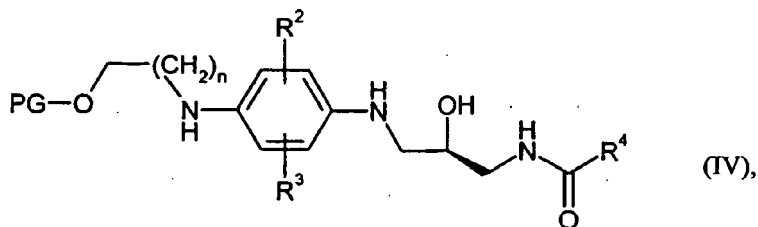
en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

y luego los compuestos de fórmula (VIII) se ciclan en un disolvente inerte en presencia de un ácido para dar compuestos de fórmula (I-A)

15

y los compuestos de fórmula (I-A) se hacen reaccionar dado el caso con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o ácidos correspondientes para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6.- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 en el que R^1 representa hidrógeno y X representa NH, caracterizado porque a partir de los compuestos de fórmula (IV)



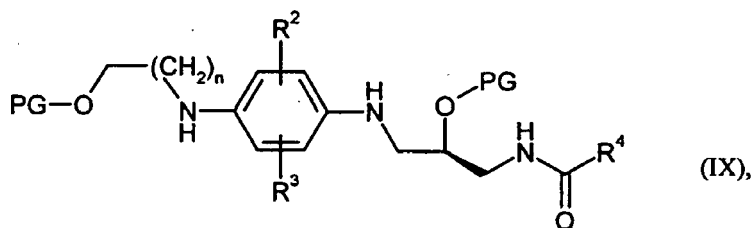
5

en la que n, R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados especificados en la reivindicación 1

y

PG representa un grupo protector de hidroxilo,

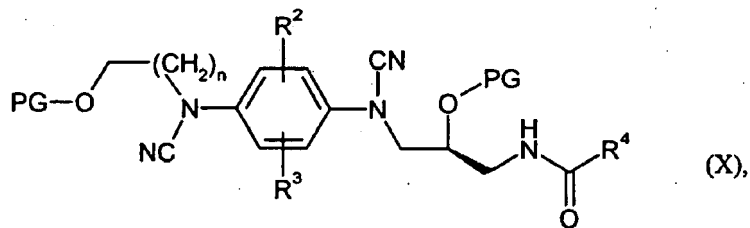
introduciendo inicialmente un segundo grupo protector de hidroxilo PG se preparan compuestos de fórmula (IX)



10

en la que n, PG, R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados anteriormente especificados,

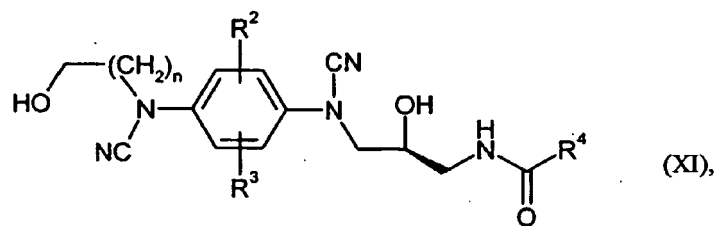
éstos se convierten luego en un disolvente inerte con bromuro de cianógeno en compuestos de fórmula (X)



en la que n, PG, R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

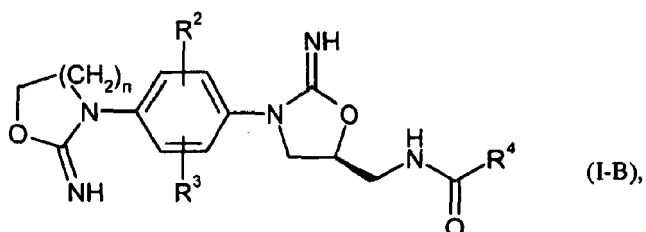
15

a continuación se hacen reaccionar mediante disociación de los grupos protectores PG para dar compuestos de fórmula (XI)



en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

y éstos se ciclan en un disolvente inerte en presencia de un ácido para dar compuestos de fórmula (I-B)



5 en la que n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados especificados anteriormente,

y los compuestos de fórmula (I-B) se hacen reaccionar dado el caso con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o ácidos correspondientes para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

7.- Compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

10 8.- Uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

9.- Uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*.

15 10.- Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

11.- Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 en combinación con otro principio activo.

12.- Fármaco según la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

20 13.- Procedimiento para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*, caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1.