

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 799**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2008 E 08773372 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2170877**

54 Título: **(Oxazolidinon-5-il-metil)-2-tiofen-carboxamidas sustituidas y su uso en el sector de la coagulación sanguínea**

30 Prioridad:

20.06.2007 DE 102007028319

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.03.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim , DE**

72 Inventor/es:

**ALLERHEILIGEN, SWEN;
BAUSER, MARCUS;
HEIMBACH, DIRK;
HEITMEIER, STEFAN;
GNOTH, MARK, JEAN;
GERDES, CHRISTOPH;
VON DEGENFELD, GEORGES;
RÖHRIG, SUSANNE;
RESTER, ULRICH;
DITTRICH-WENGENROTH, ELKE;
SAATMANN, UWE;
TERSTEEGEN, ADRIAN;
KRÜGER, JOACHIM y
PAULSEN, HOLGER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 799 T3

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

(Oxazolidinon-5-il-metil)-2-tiofen-carboxamidas sustituidas y su uso en el sector de la coagulación sanguínea

- 5 La invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas, 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 medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades tromboembólicas.
- 10 La coagulación sanguínea es un mecanismo protector del organismo con cuya ayuda pueden “taponarse” de forma rápida y fiable defectos en la pared vascular. Así puede evitarse o minimizarse la pérdida de sangre. La hemostasia después de lesión vascular se realiza esencialmente mediante el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. A este respecto, participan numerosos factores de coagulación sanguínea de los que algunos, en cuanto se activan, transforman respectivamente los siguientes precursores inactivos en su forma activa. Al final de la cascada, se produce la conversión del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se llega a un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, se diferencia en la coagulación sanguínea entre el sistema intrínseco y el extrínseco, que desembocan en un modo de reacción de final común. A este respecto, corresponden papeles clave a los factores Xa y IIa (trombina).
- 15 El factor Xa combina las señales de ambos modos de coagulación, ya que se genera tanto por el factor VIIa/factor tisular (modo extrínseco) como por el complejo tenasa (modo intrínseco) mediante reacción del factor X. La serinoproteasa Xa activada escinde la protrombina en trombina.
- 20 La trombina transmite mediante un conjunto de reacciones las señales de la cascada al estado de coagulación de la sangre. La trombina escinde directamente el fibrinógeno en fibrina. Activa el factor XIII necesario para la estabilización del coágulo de fibrina hasta el factor XIIIa. Además, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de trombocitos (mediante activación de PAR-1) que prestan igualmente una contribución elevada a la hemostasia. Mediante la activación del TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable por trombina) a TAFIa, la trombina en el complejo con trombomodulina inhibe la descomposición del coágulo. La activación de los factores V y VIII conduce a la potenciación de la producción de trombina y por tanto a su vez a la intensificación de la reacción de coagulación, que contrarresta esta producción de trombina intensificada en complejo con proteína C activada preparada con trombomodulina e impide así el exceso de hemostasia (trombosis).
- 25 Además de factor X y trombina que se encuentran libres en la sangre, son también conocidas formas unidas. Durante la generación de un coágulo de fibrina, se unen trombina y protrombinasa (factor Xa en complejo) a la estructura de fibrina. Estas moléculas enzimáticas poseen además actividad y no pueden inhibirse por la antitrombina III endógena. Los coágulos poseen entonces de este modo un potencial coagulante general.
- 30 En el transcurso de muchas enfermedades cardiocirculatorias y metabólicas, como resultado de factores sistémicos como por ejemplo hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, debido a alteraciones del flujo sanguíneo con estasis como, por ejemplo, en fibrilación auricular, o como resultado de alteraciones patológicas de la pared vascular, por ejemplo, disfunciones endoteliales o aterosclerosis, se llega a una tendencia elevada a la activación de la coagulación y de trombocitos. Esta hemostasia indeseada y excesiva puede conducir a enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombóticas con estados potencialmente mortales mediante la formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas.
- 35 La hemostasia está sujeta a un complejo mecanismo de regulación. Una activación incontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede causar la formación de trombosis locales o embolias en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardíacas. Esto puede conducir a enfermedades trombóticas o tromboembólicas graves. Además, una hipercoagulabilidad sistémica puede conducir a una coagulopatía de consumo en el marco de una coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardíacas y prótesis endovasculares.
- 40 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].
- 45 En la terapia y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas y trombóticas, los anticoagulantes, es decir, sustancias para la inhibición o el impedimento de la coagulación sanguínea, desempeñan un papel esencial. Para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas o trombóticas agudas, particularmente aquellas en las que es necesaria una suspensión o adaptación de la anticoagulación (por ejemplo síndrome coronario agudo, sepsis), o enfermedades en las que es necesaria una inhibición profiláctica del sistema de coagulación a corto plazo según la necesidad (por ejemplo, hemodiálisis, cardioconversión), se usan anticoagulantes administrados por vía parenteral.
- 50 Los anticoagulantes conocidos en el estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o el impedimento de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas a menudo graves. Se evidencia por tanto en la práctica a menudo como difícil e insatisfactorio un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficaz y seguro de enfermedades trombóticas/tromboembólicas agudas.
- 55 En la terapia aguda y profilaxis de enfermedades tromboembólicas, encuentran uso por un lado la heparina y heparinas de bajo peso molecular (NMH), que se administran por vía intravenosa o subcutánea. La heparina es una mezcla de glucosaminoglucanos sulfatados en alto grado de origen animal (peso molecular 3-40 kDa con la mayor incidencia a 15 kDa; extraída por ejemplo de pulmones bovinos), de los que según la preparación son anticoagulantes aproximadamente un 30 %. La dosificación se realiza por tanto por unidades y debe controlarse exactamente en los pacientes. Una toma incontrolada sin control conduce a un alto riesgo de subdosis o sobredosis y por tanto a hemorragias. Las heparinas de bajo peso molecular (NMH) se preparan a partir de heparina no fraccionada (UFH). Están mejor definidas respecto al tamaño y muestran debido a su menor tamaño un perfil
- 60
- 65
- 70
- 75

alterado de efectos secundarios.

Las heparinas no actúan directamente sobre la enzima, sino que conducen a la formación de antitrombina III (AT(III)) para la aceleración de la unión de AT(III) a factores de coagulación con un sitio de unión a AT(III). Pertenecen a éstos ante todo factor Xa y trombina (factor IIa). Aunque las UFH de ambas enzimas son aproximadamente igual de potentes, las NMH muestran un espectro de acción desplazado a favor del factor Xa, que culmina en última instancia en la inhibición del factor Xa puro del pentasacárido fondaparinux. Este mecanismo indirecto es desventajoso en determinados aspectos:

En el marco de enfermedades que acompañan a una coagulopatía de consumo, el agotamiento de AT(III) conduce a que las heparinas no sean ya eficaces. En contraposición: mediante la toma de heparinas, se priva al organismo de las últimas reservas de AT(III) libre.

En el marco de la generación de un trombo, se unen protrombinasa (factor Xa) y trombina a éste. Estas enzimas de coagulación son activas y contribuyen a la potenciación del trombo. La inhibición de trombina o factor Xa unido al trombo merece por tanto en la reducción de riesgos de enfermedades arteriales una atención especial. La AT(III) no posee como proteína debido a su tamaño la capacidad de inhibir factores de coagulación unidos a trombo. Por tanto, las heparinas no pueden contribuir a esta reducción de riesgos.

En el marco del uso para tratamientos de enfermedades como, por ejemplo, síndrome coronario agudo o sepsis, es especialmente ventajoso si la terapia puede suspenderse a corto plazo. Las UFH tienen una semivida relativamente corta de 30–150 min. Además, su efecto puede antagonizarse por el sulfato de protamina. Es desventajosa aquí la larga semivida de las distintas NMH, particularmente del fondaparinux, que hace casi imposible una adaptación sencilla de la terapia a situaciones agudas. Se llega a que el efecto de estas sustancias sólo parcialmente lo antagoniza el sulfato de protamina.

Generalmente, la toma de UFH comprende un alto riesgo de hemorragia, particularmente pueden aparecer hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede llegarse a trombocitopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Psyhyrembel, "Klinisches Wörterbuch", 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada "Heparina"; Römpf Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Heparina"]. Las heparinas de bajo peso molecular muestran, aunque con baja incidencia, un espectro similar de efectos secundarios, particularmente con respecto a la aparición de HIT-II.

En el marco de las enfermedades cardíacas y también enfermedades sépticas, puede llegarse simultáneamente a limitaciones, a veces agudas, de la función renal. Las sustancias que se eliminan por los riñones pueden acumularse en el cuerpo en estas situaciones y conducir a un riesgo de hemorragia claramente elevado. Aunque con UFH no es necesario ningún ajuste de la dosis, las NMH deben adaptarse la dosis. El fondaparinux no está recomendado en pacientes con alteración grave de la función renal.

Además, se usan, aunque en medida claramente menor, hirudina y el péptido preparado sintéticamente derivado de la misma bivalirudina, así como la sustancia de bajo peso molecular argatrobán. A este respecto, se trata de inhibidores directos de trombina que muestran un alto riesgo de hemorragia. La hirudina y bivalirudina deben adaptarse en su dosificación si aparece una alteración de la función renal. El argatrobán muestra un efecto antitrombótico comparativamente débil y no es bien soluble en agua. Debido a la falta de inhibición del factor Xa, la preparación de trombina no puede inhibirse dentro y fuera del trombo, es decir, en una reacción de coagulación en gran exceso, existe el peligro de que estas sustancias se "titulen".

Están en desarrollo otras sustancias que son administrables por vía parenteral. A este respecto, se trata de sustancias que inhiben factor Xa o trombina y por tanto inhiben la preparación de o la actividad trombina.

Además, hay sustancias que se usan o desarrollan para terapia oral. Debido a su perfil de acción y fisicoquímico (baja solubilidad, inicio de acción más lento, larga semivida), no son o son poco adecuadas para el tratamiento en situaciones agudas. Representa una de dichas clases de anticoagulantes los antagonistas de vitamina K. Pertenecen a ellos, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero ante todo compuestos como warfarina, fenprocumón, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben no selectivamente la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de vitamina K en el hígado. Limitado por el mecanismo de acción, el efecto se ejerce sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta el inicio de la acción de 36 a 48 horas). Los compuestos pueden administrarse ciertamente por vía oral, pero debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico, es necesario un costoso ajuste y observación individuales del paciente. Además, se han descrito efectos secundarios adicionales como alteraciones gastrointestinales, caída del cabello y necrosis cutánea.

Otras sustancias antitrombina o anti-factor Xa que se desarrollan para terapia oral muestran una solubilidad demasiado baja para la terapia parenteral o tienen una semivida larga, deseada para la terapia oral, que no posibilita una respuesta rápida ante un cambio.

Recientemente, se han descrito planteamientos en las que se han ensayado *in vitro* e *in vivo* inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular a distintas relaciones de mezcla. Así, se ha mostrado un fuerte potencial sinérgico. Con tanogitrano, se ha descrito una sustancia de bajo peso molecular que inhibe *in vitro* tanto trombina como factor Xa, pero que posee una fuerte preferencia por la inhibición de trombina. El tanogitrano se excreta esencialmente sin cambios por los riñones, lo que hace probable un ajuste de dosis en el caso de insuficiencia renal.

En medicamentos antitrombóticos, la amplitud terapéutica es de vital importancia: la distancia entre la dosis terapéuticamente eficaz para la inhibición de la coagulación y la dosis a la que pueden aparecer hemorragias debería ser lo mayor posible, de modo que se alcanzara una eficacia terapéutica máxima con un perfil de riesgos mínimo.

Como muestran los experimentos con mezclas de inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular, los

compuestos que inhiben tanto trombina como factor Xa poseerían por su carácter dual una sinergia especialmente fuerte y por ello podrían combatir con especial eficacia la generación de trombos. Así, los compuestos inhiben ambas enzimas decisivas de la cascada de coagulación sin tener que bloquear completamente las enzimas individuales. El resto residual de factor Xa y trombina conduce a una homeostasia intacta y por tanto a una amplitud terapéutica especialmente ventajosa. En un modelo de derivación arteriovenosa en conejos, ha podido mostrarse que la coadministración de dosificaciones antitrombóticamente eficaces sólo débilmente del inhibidor selectivo de FXa PD0313052 y del inhibidor selectivo de trombina argatroban conducen a un efecto antitrombótico superaditivo fuerte. Además, no se observó en la combinación de las dosis individuales con el efecto sinérgico máximo ninguna intensificación de las hemorragias. Estas observaciones permiten la conclusión de que la inhibición simultánea de trombina y FXa aumenta la amplitud terapéutica con respecto a la distancia del efecto antitrombótico al riesgo de hemorragia (Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 834–841).

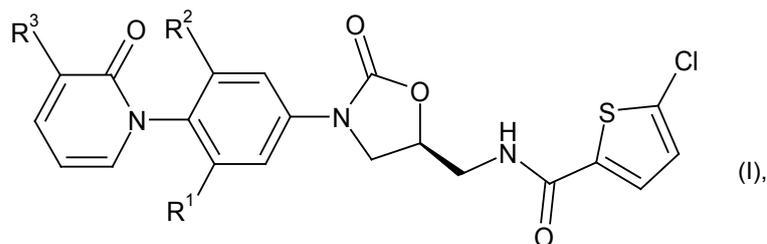
Esta sinergia se muestra con especial claridad considerando el desarrollo del tiempo de protrombina dependiente de la concentración de sustancia en comparación directa con inhibidores de factor Xa y trombina puros. Este fuerte efecto sobre ambas enzimas decisivas de la cascada de coagulación se considera como especialmente ventajoso si existe un alto riesgo de formación de trombos o la formación de trombos puede conducir a una enfermedad fatal. Se aplican ambos, por ejemplo, a enfermedades aterotrombóticas en el intervalo de síndrome coronario agudo o a la situación después de un infarto de miocardio agudo.

Además, serían también activos contra factores de coagulación unidos al coágulo de fibrina compuestos que inhiben tanto trombina como factor Xa, en contraposición con heparinas, hirudina y antagonistas de vitamina K. El límite del potencial trombótico de un coágulo ya presente es un punto crítico en la prevención de una oclusión arterial. Esto sucede de forma especialmente eficaz mediante la inhibición tanto de la actividad trombina presente como de la formación de nueva trombina en el coágulo. Aunque un inhibidor de trombina puro no puede impedir la producción de trombina de tipo avalancha mediante el complejo de protrombinasa que contiene factor Xa unido al coágulo y el efecto inhibidor por tanto puede sobrecompensar una coagulación fuertemente estimulada por la gran cantidad de trombina producida, ningún inhibidor del factor Xa puro puede inhibir la actividad trombina ya presente. Puesto que ésta ya no es inhibible mediante mecanismos fisiológicos, la trombina unida a coágulo representa un riesgo especialmente grande. En contraposición con ello, los compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto trombina como factor Xa, están en disposición de inhibir tanto la producción de trombina como la actividad trombina en coágulos y por tanto impedir también el crecimiento potencial del coágulo.

Se describen oxazolidinonas como inhibidores del factor Xa de bajo peso molecular no peptídicos en el documento WO 01/47919. El documento US 2006/069260 divulga el compuesto {2-oso-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-oxazolidin-5-metil}amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico como inhibidor del factor Xa.

Es por tanto un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto la trombina como el factor Xa, y que mediante la inhibición de la producción de y actividad trombina en coágulos impiden su crecimiento potencial, con una amplia ventana terapéutica y buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, para combatir enfermedades, particularmente enfermedades tromboembólicas, en hombres y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



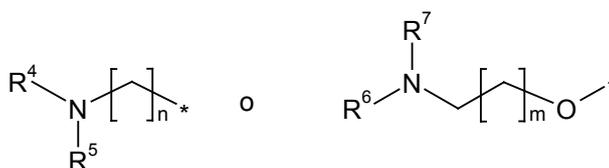
en la que

R¹ representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, metoximetilo o etoximetilo,

R² representa hidrógeno o metilo,

y

R³ representa un grupo de fórmulas

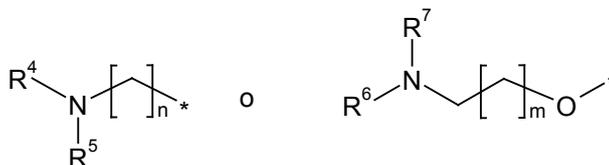


en las que

- * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,
- n representa el número 1, 2, 3 o 4,
- m representa el número 1 o 2,
- R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,
- R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
- o
- R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,
- R⁶ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,
- R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,
- R⁶ y R⁷ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,
- y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
- Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) citados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que no se trate ya en los compuestos comprendidos por la fórmula (I) citados a continuación de sales, solvatos y solvatos de las sales.
- Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.
- En caso de que los compuestos según la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.
- Como sales son preferentes en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o 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 benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.
- Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, son preferentes en el marco de la presente invención los hidratos.
- En las fórmulas del grupo que puede representar R³, el punto final de la línea, además de representar respectivamente un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es componente del enlace con el átomo al que está unido R³.
- Son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que
- R¹ representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, *n*-propilo, metoxi o metoximetilo,
- R² representa hidrógeno o metilo,

y

R³ representa un grupo de fórmulas



5

en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

10

n representa el número 1, 2 o 3,

m representa el número 1 o 2,

15

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxi-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 2-metoxi-1-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

20

o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

25

R⁶ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxi-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 2-metoxi-1-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

30

o

R⁶ y R⁷ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

35

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

40

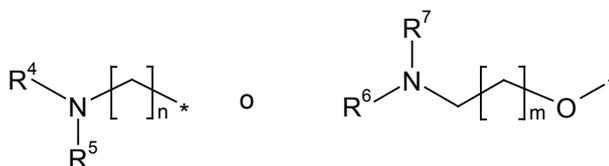
R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R² representa hidrógeno o metilo,

45

y

R³ representa un grupo de fórmulas



50

en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

55

n representa el número 1, 2 o 3,

m representa el número 1 o 2,

60

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxi-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 2-metoxi-1-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁶ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxi-prop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

5 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

10 R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R² representa hidrógeno,

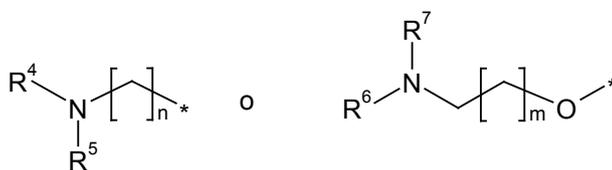
o

15 R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

20 y

R³ representa un grupo de fórmulas



25 en las que

* es el punto de unión al anillo de oxipiridina,

30 n representa el número 1, 2 o 3,

m representa el número 1 o 2,

35 R⁴ representa hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

40 R⁷ representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

45 R¹ representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R² representa hidrógeno,

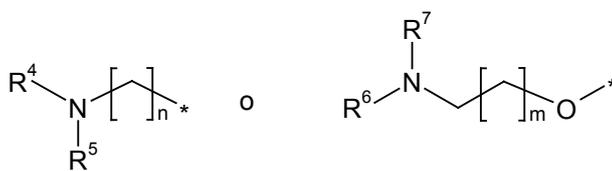
50 o

R¹ representa metilo,

55 R² representa metilo,

y

R³ representa un grupo de fórmulas



60 en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

5 m representa el número 1,

R⁴ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R⁵ representa hidrógeno,

10 R⁶ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R⁷ representa hidrógeno,

15 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo o metoxi,

20 R² representa hidrógeno,

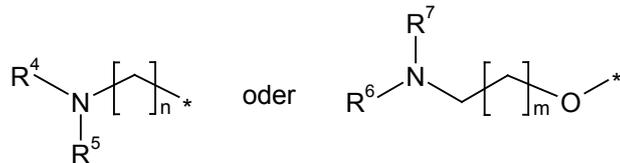
o

25 R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

y

30 R³ representa un grupo de fórmulas



35 en las que,

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

40 m representa el número 1,

R⁴ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

45 R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R⁷ representa hidrógeno,

50 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

55 R¹ representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R² representa hidrógeno,

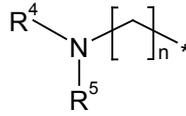
o

60 R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

y

65 R³ representa un grupo de fórmula

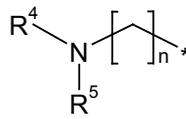


en la que

- 5 * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,
 n representa el número 2,
 10 R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,
 R^5 representa hidrógeno,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

15 También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

- R^1 representa metoximetilo,
 R^2 representa hidrógeno,
 20 o
 R^1 representa metilo,
 R^2 representa metilo,
 25 y
 R^3 representa un grupo de fórmula

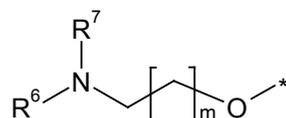


en la que

- 35 * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,
 n representa el número 2,
 40 R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,
 R^5 representa hidrógeno,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

45 También son preferentes compuestos de fórmula (I), en la que

- R^1 representa metilo,
 R^2 representa hidrógeno,
 50 o
 R^1 representa metilo,
 R^2 representa metilo,
 55 y
 R^3 representa un grupo de fórmula



en la que

5 * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

m representa el número 1,

R⁶ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

10 R⁷ representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que n representa el número 2.

15 También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que m representa el número 1.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa metilo, metoxi o metoximetilo.

20 También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R² representa hidrógeno.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa metilo y R² representa hidrógeno.

25 También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa metilo y R² representa metilo.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ representa hidrógeno.

30 También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R⁶ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que R⁷ representa hidrógeno.

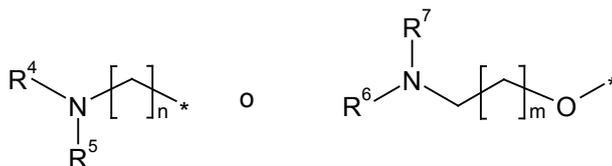
35 También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

40 R² representa hidrógeno o metilo,

y

45 R³ representa un grupo de fórmulas



en las que

50 * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 o 3,

55 m representa el número 1 o 2,

R⁴ representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

60 R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

65 R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-1-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxipiperidin-1-ilo,

R⁶ representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un anillo de 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxipiperidin-1-ilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R² representa hidrógeno,

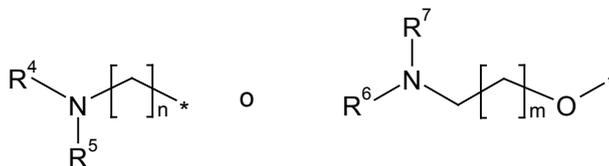
o

R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

y

R³ representa un grupo de fórmulas



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina

n representa el número 1, 2 o 3,

m representa el número 1 o 2,

R⁴ representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolin-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxipiperidin-1-ilo,

R⁶ representa ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxiet-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo o un anillo de 4-metilpiperazin-1-ilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R² representa hidrógeno,

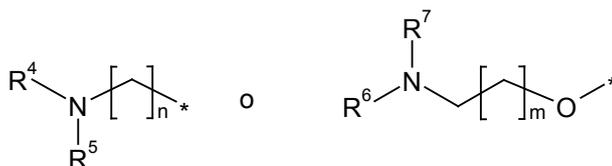
o

R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

y

R³ representa un grupo de fórmulas



en las que

5 * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 o 3,

10 m representa el número 1 o 2,

R⁴ representa metilo o ciclopropilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

15 o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxipiperidin-1-ilo,

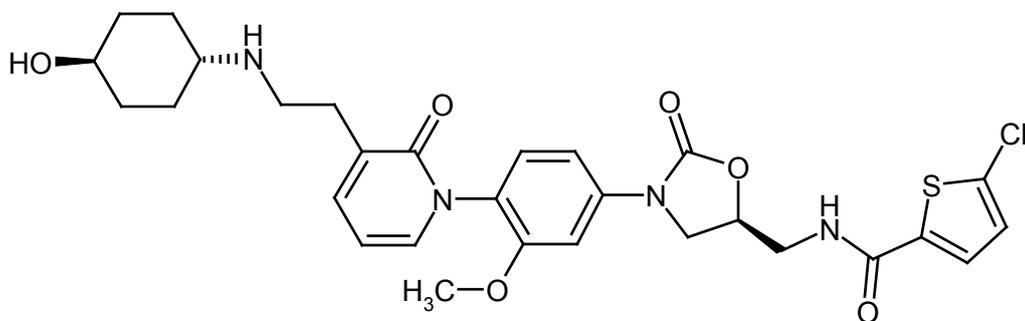
20 R⁶ representa ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metoxiet-1-ilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo

25 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo o un 4-metilpiperazin-1-ilo,

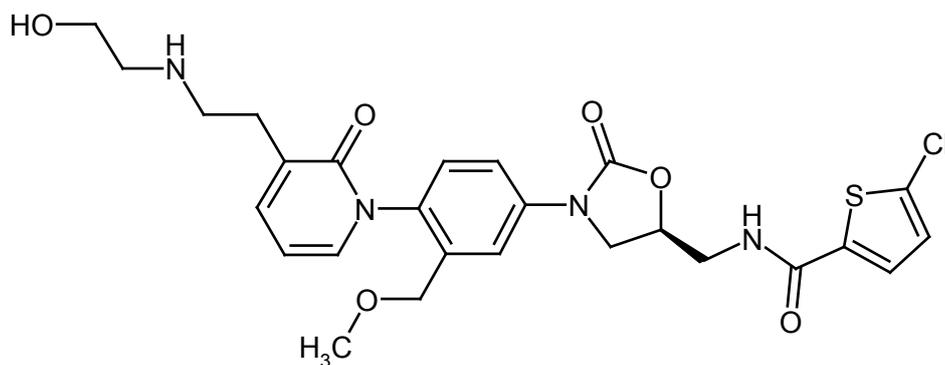
y sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

30 También es particularmente preferente el compuesto 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metoxifenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida de fórmula



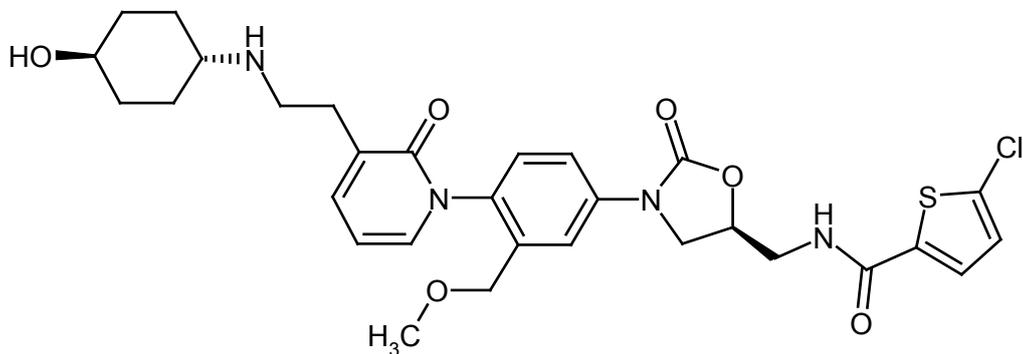
35 así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 6.

También es particularmente preferente el compuesto 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(metoximetil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]etil]tiofeno-2-carboxamida de fórmula



40 así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 9.

También es particularmente preferente el compuesto 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(metoximetil)-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida de fórmula

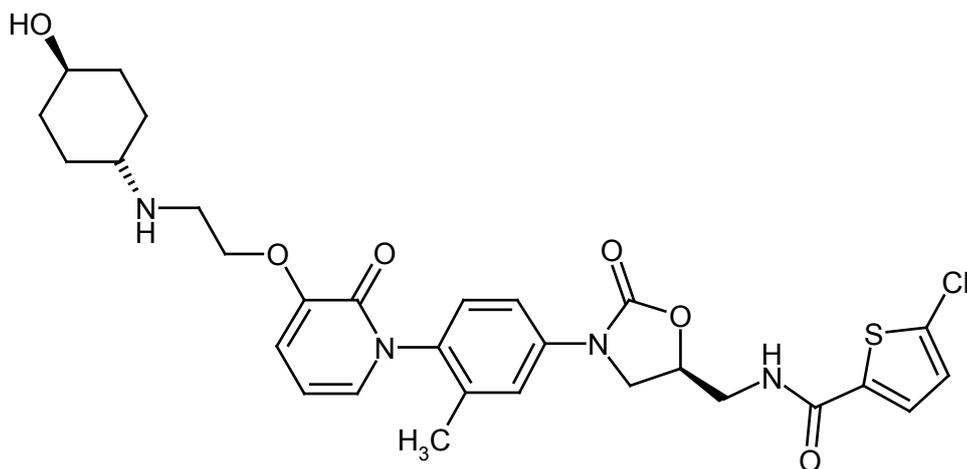


5

así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. Se describe el compuesto en el ejemplo 10.

También es particularmente preferente el compuesto 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida de fórmula

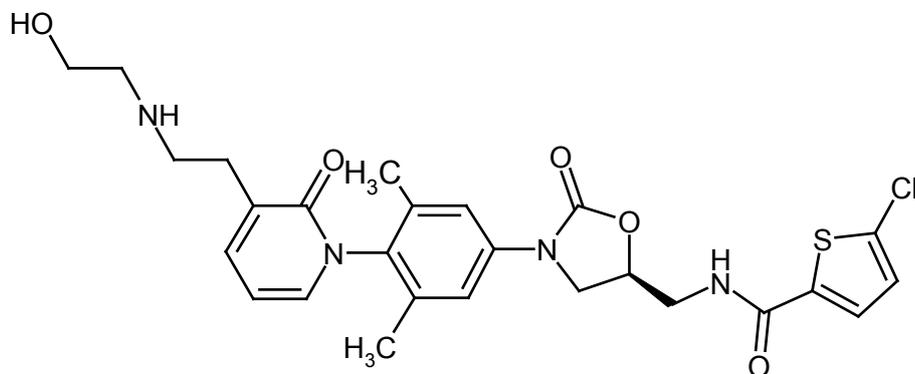
10



15

así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 21.

También es particularmente preferente el compuesto 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxi-etil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida de fórmula

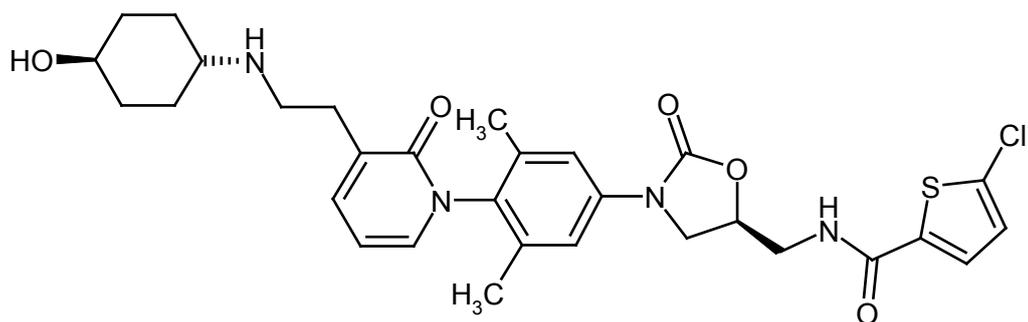


20

así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 37.

También es particularmente preferente el compuesto 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida de fórmula

25



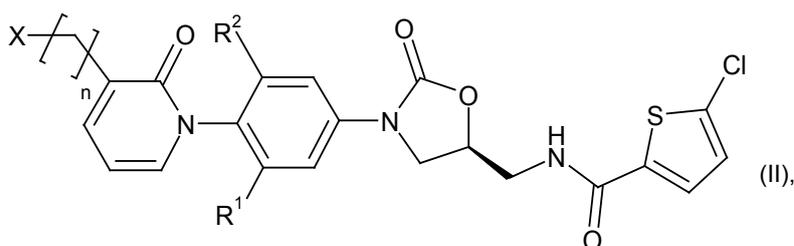
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 38.

5 Las definiciones de restos dadas con detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas, también por cualquier definición de restos de otras combinaciones.

10 Son muy especialmente preferentes combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos citados anteriormente.

Es además objetivo de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

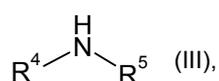
15 [A] se hacen reaccionar los compuestos de fórmula



en la que n, R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, y

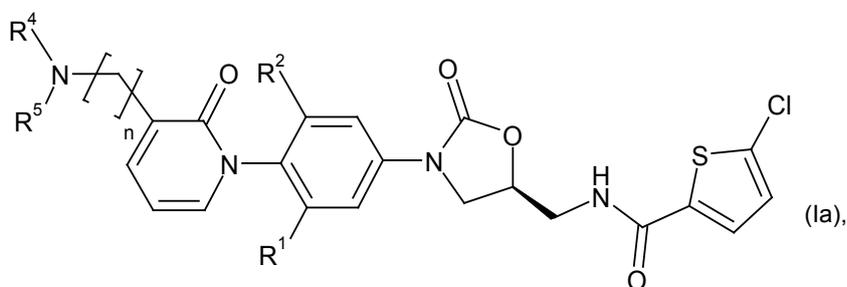
20 X representa hidroxilo o bromo,

con compuestos de fórmula



25 en la que R⁴ y R⁵ tienen el significado dado anteriormente,

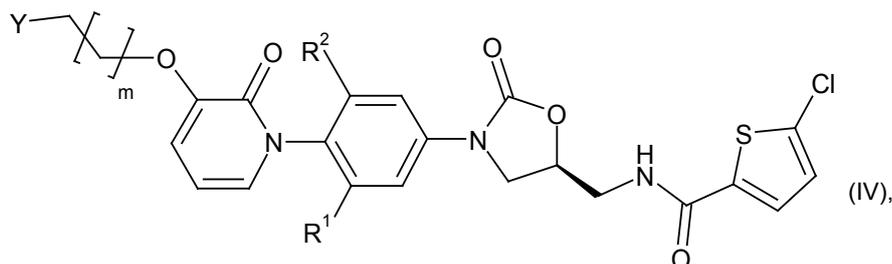
dando compuestos de fórmula



30 en la que n, R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen el significado dado anteriormente,

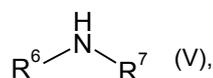
o

35 [B] se hacen reaccionar los compuestos de fórmula

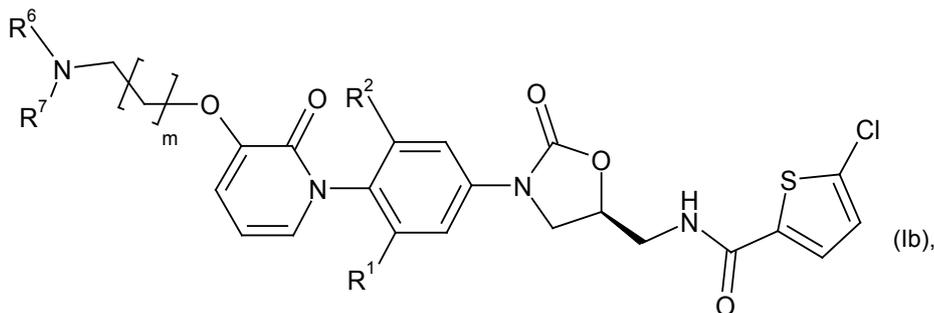


en la que m, R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, y

5 Y representa hidroxilo o cloro,
con compuestos de fórmula



10 en la que R⁶ y R⁷ tienen el significado dado anteriormente,
dando compuestos de fórmula



15 en la que m, R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen el significado dado anteriormente.

20 Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) forman los compuestos de fórmula (I).

25 La base libre de la sal puede obtenerse, por ejemplo, mediante cromatografía en columna de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo-agua con adición de una base, particularmente usando una columna RP18 Phenomenex Luna C18(2) y dietilamina como base, o mediante la disolución de la sal en un disolvente orgánico y la agitación con soluciones acuosas de sales básicas como hidrogenocarbonato de sodio.

También se describe un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sus solvatos, en el que las sales de los compuestos o solvatos de las sales de los compuestos se transforman en los compuestos mediante cromatografía con adición de una base.

30 En el caso en que X sea hidroxilo, la reacción se realiza según el procedimiento [A] en general en disolventes inertes, en presencia de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -78 °C hasta temperatura ambiente a presión normal.

35 Son disolventes inertes, por ejemplo, diclorometano, dietiléter, nitrometano, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo, preferentemente diclorometano.

Son bases, por ejemplo, 2,6-dimetilpiridina, piridina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, trimetilamina, preferentemente 2,6-dimetilpiridina.

40 En el caso de que X sea bromo, la reacción se realiza según el procedimiento [A] en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de -78 °C hasta temperatura ambiente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, dimetilformamida.

45 En el caso de que Y sea hidroxilo, la reacción se realiza según el procedimiento [B] en general en disolventes inertes, en presencia de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -78 °C a temperatura ambiente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, diclorometano, dietiléter, nitrometano, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo,

preferentemente diclorometano.

Son bases, por ejemplo, 2,6-dimetilpiridina, piridina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, trimetilamina, preferentemente 2,6-dimetilpiridina.

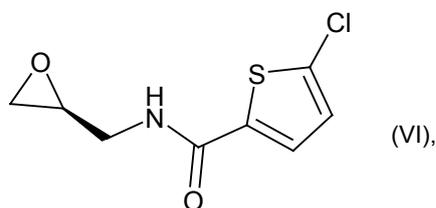
5 En el caso de que Y sea cloro, la reacción se realiza según el procedimiento [B] en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una sal de halógeno, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

10 Son disolventes inertes, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano.

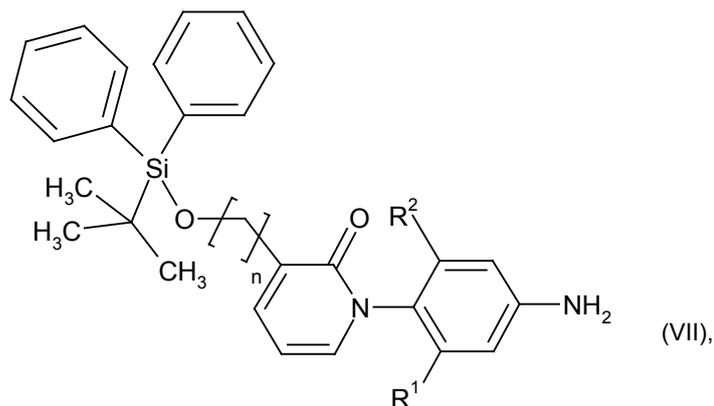
Son sales de halógeno, por ejemplo, yoduro de sodio.

15 Los compuestos de fórmulas (III) y (V) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

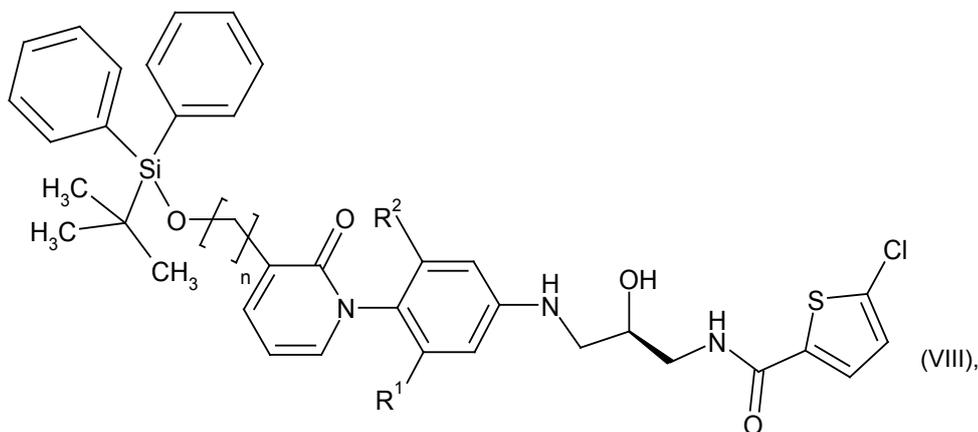
Los compuestos de fórmula (II) en la que X representa hidroxilo son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula



20 en la primera etapa con compuestos de fórmula



25 en la que n, R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, dando compuestos de fórmula



30 en la que n, R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente,

cicládose en la segunda etapa en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI),

y escindiéndose en la tercera etapa el grupo sililo y obteniéndose los compuestos de fórmula (II).

5 La reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un ácido de Lewis, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

10 Son disolventes inertes, por ejemplo, disolventes polares apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo, butironitrilo, diclorometano o cloroformo, es preferente el acetonitrilo.

15 Son ácidos de Lewis, por ejemplo, perclorato de magnesio, trifluorometanosulfonato de iterbio (III), bromuro de litio, triflato de magnesio o tricloruro de aluminio, es preferente el perclorato de magnesio.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

20 Son disolventes inertes, por ejemplo, disolventes polares apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo o butironitrilo.

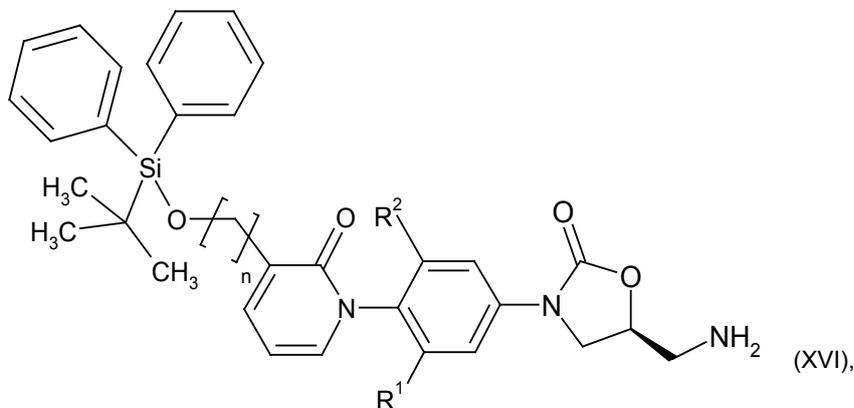
Son bases, por ejemplo, bases aminas terciarias fuertes como, por ejemplo, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina.

25 Es preferente la reacción con *N,N'*-carbonildiimidazol como equivalente de ácido carbónico con adición de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina como base.

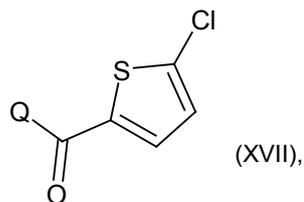
30 La reacción de la tercera etapa se realiza según procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con ácido clorhídrico en metanol, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

El compuesto de fórmula (VI) es conocido o puede sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

35 En un procedimiento alternativo, pueden prepararse los compuestos de fórmula (II) en la que X representa hidroxilo haciendo reaccionar los compuestos de fórmula



40 en la que n, R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, con compuestos de fórmula



45 en la que

Q representa halógeno, preferentemente bromo o cloro, o hidroxilo,

50 y escindiendo a continuación el grupo sililo.

Para el caso en que Q sea halógeno, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a presión normal.

5 Son disolventes inertes, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxano o dimetilformamida, es preferente el tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Son bases, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o *N*-metiletilmorfolina, es preferente la diisopropiletilamina.

10 Para el caso en que Q sea hidroxilo, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a presión normal.

15 Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de disolventes. Son especialmente preferentes diclorometano o dimetilformamida.

20 Como reactivos de deshidratación, son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolío como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío o perclorato de 2-terc-butil-5-metilsoxazolío, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o anhídrido del ácido propanofosónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazolioxitri-(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

30 Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

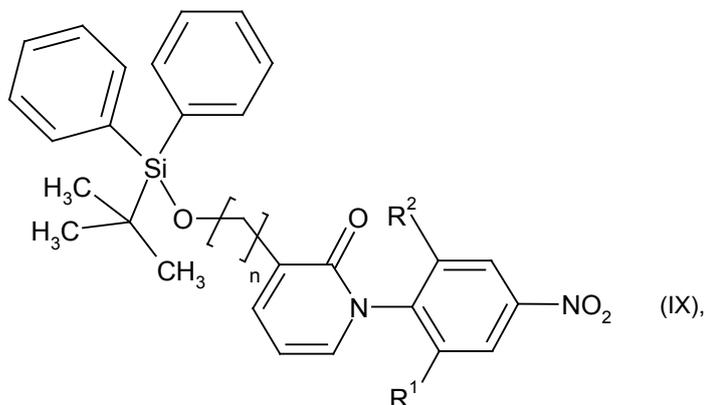
Preferentemente, se lleva a cabo la condensación con HATU o con EDC en presencia de HOBt.

35 La escisión del grupo sililo se realiza según procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con ácido clorhídrico en metanol, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

40 Los compuestos de fórmula (XVII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

45 Los compuestos de fórmula (II) en la que X representa bromo, son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) en la que X representa hidroxilo con bromuro de tionilo, como se describe en el ejemplo 11A.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o pueden prepararse reduciendo el grupo nitro de compuestos de fórmula



50 en la que n , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente.

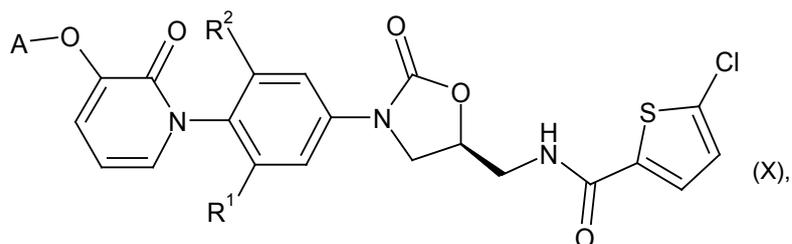
55 La reacción se realiza en general con un reductor en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal hasta 300 kPa.

Son reductores, por ejemplo, paladio sobre carbón activo e hidrógeno, dicloruro de estaño, tricloruro de titanio o formiato de amonio y paladio sobre carbón activo en una mezcla de etanol y acetato de etilo, es preferente el paladio sobre carbón activo e hidrógeno o dicloruro de estaño.

5 Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, son preferentes como disolventes tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol o, en el caso de dicloruro de estaño, dimetilformamida.

10 Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes o pueden prepararse análogamente a procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

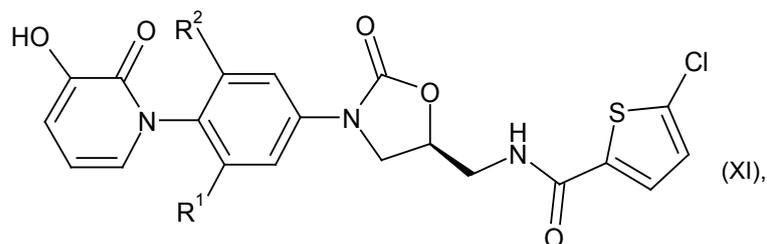
Los compuestos de fórmula (IV) en la que Y representa cloro, son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, y

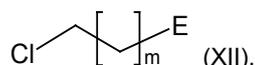
20 A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo,

en la primera etapa mediante escisión del grupo metoxi o (2-metoxietoxi)metoxi dando compuestos de fórmula



en la que R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente,

y en la segunda etapa con compuestos de fórmula



en la que m tiene el significado dado anteriormente, y

E representa bromo o yodo.

35 Para el caso en que A represente metilo, la reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes en presencia de tribromuro de bromo, preferentemente en un intervalo de temperatura de -78 °C hasta temperatura ambiente a presión normal.

40 Son disolventes inertes, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, preferentemente diclorometano.

Para el caso en que A represente (2-metoxietoxi)metilo, la reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes en presencia de ácido trifluoroacético, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

45 Son disolventes inertes, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, es preferente el diclorometano.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal. Eventualmente, se lleva a cabo esta reacción en un microondas

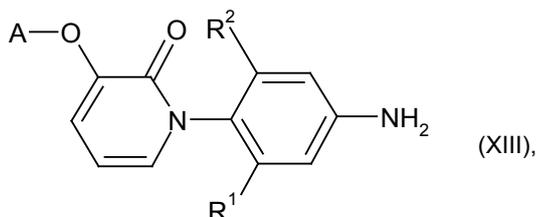
50 Son disolventes inertes, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidina, es preferente la N,N-dimetilformamida.

Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

5 Los compuestos de fórmula (IV) en la que Y representa hidroxilo, son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar en la segunda etapa de la síntesis anteriormente dada los compuestos de fórmula (XI) con (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano y escindiendo a continuación el grupo sililo.

10 Los compuestos de fórmula (X) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VI) en la primera etapa con compuestos de fórmula

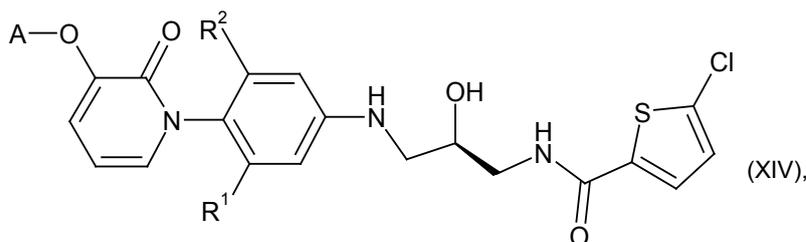


15 en la que R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, y

A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo,

dando compuestos de fórmula

20



en la que R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, y

25 A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo,

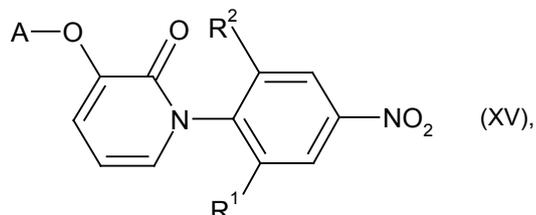
y ciclando en la segunda etapa en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) dando compuestos de fórmula (X).

30 Las reacciones de la primera etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción del compuesto de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) hasta compuestos de fórmula (VIII).

Las reacciones de la segunda etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción de compuestos de fórmula (VIII) hasta compuestos de fórmula (II).

35

Los compuestos de fórmula (XIII) son conocidos o pueden prepararse reduciendo el grupo nitro de compuestos de fórmula



40

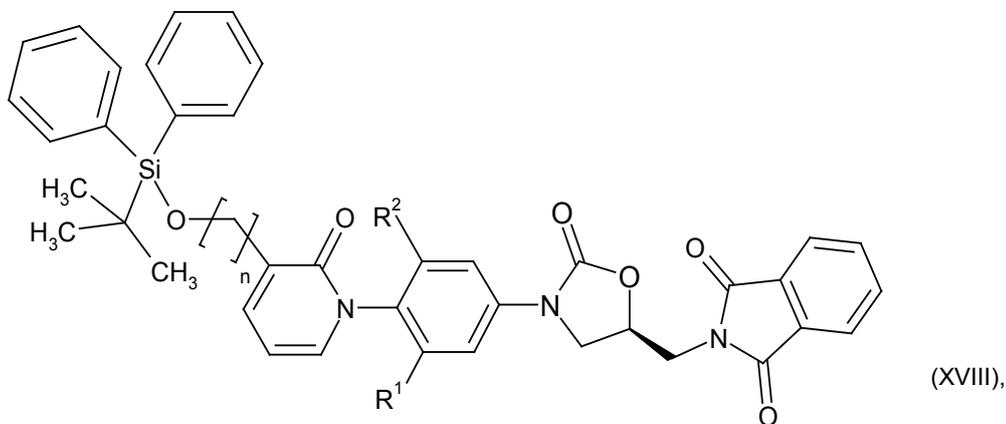
en la que R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente, y

A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo.

45 Las reacciones se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción de compuestos de fórmula (XI) hasta compuestos de fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (XV) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (XVI) son conocidos o pueden prepararse escindiendo el grupo protector ftalimida de compuestos de fórmula



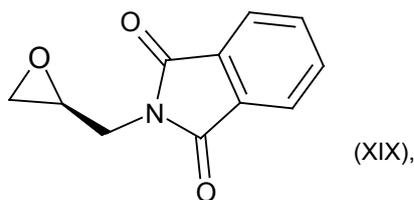
5

en la que n , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente.

La reacción se realiza en general con una solución acuosa de metilamina o una solución de hidrato de hidrazina en etanol, preferentemente con una solución acuosa de metilamina a reflujo del disolvente a presión normal.

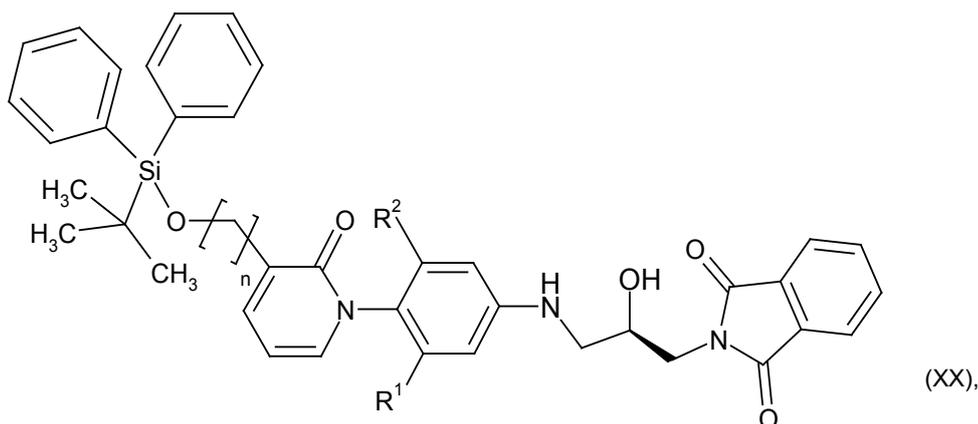
10

Los compuestos de fórmula (XVIII) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar en la primera etapa compuestos de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula



15

dando compuestos de fórmula



20

en la que n , R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente,

y ciclando en la segunda etapa en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) dando los compuestos de fórmula (XVIII).

25

Las reacciones de la primera etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción del compuesto de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) dando compuestos de fórmula (VIII).

30

Las reacciones de la segunda etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción de compuestos de fórmula (VIII) dando compuestos de fórmula (II).

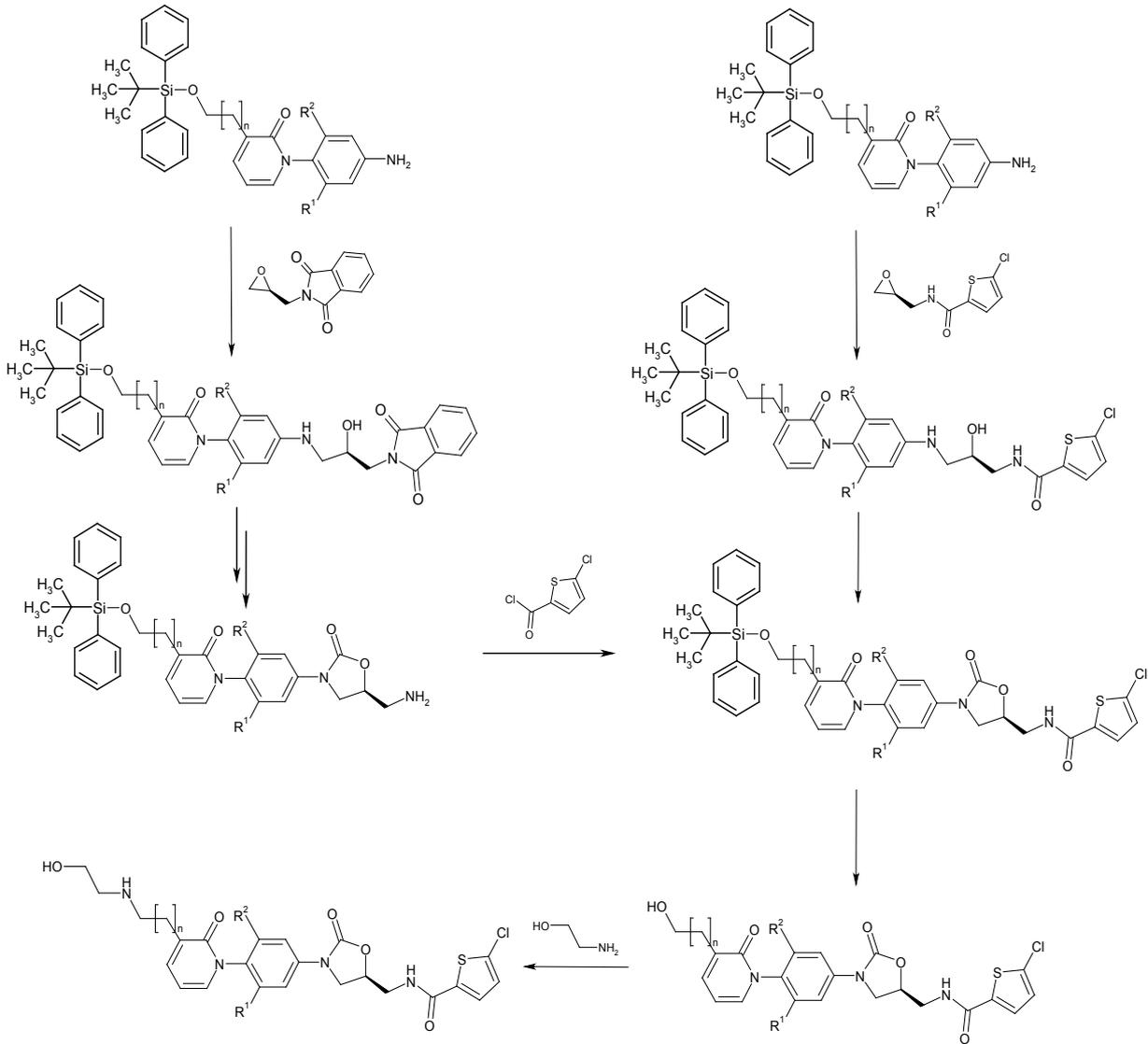
El compuesto de fórmula (XIX) es conocido o puede sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los

compuestos de partida correspondientes.

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

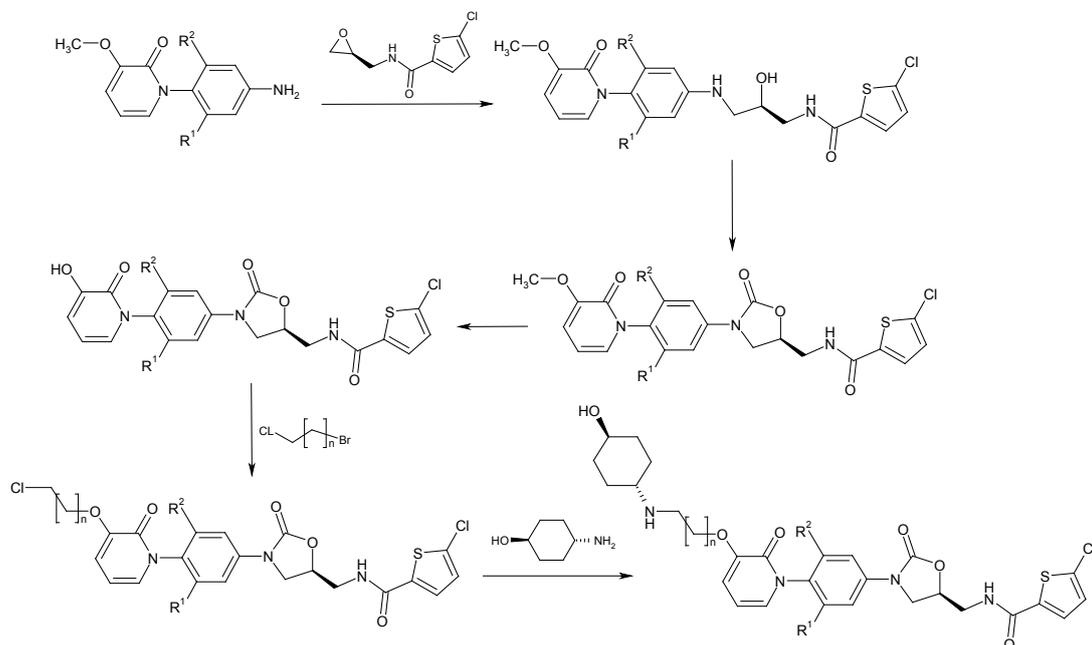
5

Esquema 1:



10

Esquema 2:



- 5 Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológica valioso imprevisible. Son adecuados por tanto para uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en hombres y animales.
- 10 En el caso de los compuestos según la invención, se trata de inhibidores duales de los factores de coagulación sanguínea Xa y trombina (factor IIa), que actúan particularmente como anticoagulantes. Los compuestos inhiben tanto trombina como factor Xa, impiden mediante la inhibición de la producción de y actividad trombina en coágulos su crecimiento potencial y presentan una amplia ventana terapéutica.
- 15 Además, los compuestos según la invención disponen de propiedades fisicoquímicas convenientes como, por ejemplo, buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, lo que es una ventaja para su aplicación terapéutica.
- Es un objetivo adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.
- 20 Se cuentan entre las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención particularmente 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 venas renales, ataques isquémicos transitorios, así como apoplejía trombótica y trombembólica.
- 25 Los compuestos según la invención son por tanto adecuados también para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas como, por ejemplo, isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación auricular y aquellos que experimentan una cardioversión, además en pacientes con enfermedades de las válvulas cardíacas o con válvulas cardíacas artificiales.
- 30 Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardíacas. Además, se tienen en consideración también los compuestos según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además igualmente 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, particularmente aquellos que han experimentado operaciones quirúrgicas importantes o una quimio- o radioterapia.
- 35 Además, se tienen en consideración también los compuestos según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión pulmonar.
- 40 El concepto "hipertensión pulmonar" comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar como se establecen, por ejemplo, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ("Clinical Classification of Pulmonary Hypertension",
- 45
- 50

Venecia 2003). Se citan como ejemplos la hipertensión arterial pulmonar, la hipertensión pulmonar en enfermedades del corazón izquierdo, la hipertensión pulmonar en enfermedades pulmonares y/o hipoxia y la hipertensión pulmonar como resultado de tromboembolias crónicas (CTEPH).

5 La "hipertensión arterial pulmonar" incluye la hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH, designada anteriormente también como hipertensión pulmonar primaria), la hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) y la hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada a colagenosis, defectos congénitos de derivación sistémico-pulmonar, hipertensión portal, infección por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades de la glándula tiroideas, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía), con enfermedades con una contribución venosa/capilar significativa como la enfermedad veno-oclusiva pulmonar y la hemangiomatosis pulmonar-capilar, así como la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos.

10 La hipertensión pulmonar en enfermedades del corazón izquierdo incluye la enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdo y fallos de válvula mitral o aórtica.

15 La hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar y/o hipoxia incluye enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de montaña crónico y malformaciones constitutivas.

20 La hipertensión pulmonar como resultado de tromboembolias crónicas (CTEPH) incluye la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares proximales, la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares distales y embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

25 Es un objetivo adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar en sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

30 Además, pueden tenerse también en consideración las sustancias según la invención para el tratamiento de fibrosis pulmonares y hepáticas.

35 Además, se tienen en consideración también los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de sepsis (o septicemia), síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica séptica, insuficiencia orgánica séptica e insuficiencia multiorgánica, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía de consumo") y/o de insuficiencia orgánica séptica.

40 "Sepsis" se define como la aparición de una infección y un "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (designado en adelante como "SIRS"). El SIRS aparece en el marco de infecciones, pero también en otros estados como lesiones, quemaduras, choque, operaciones, isquemias, pancreatitis, reanimación o tumores. Según la definición del ACCP/SCCM Consensus Conference Committee de 1992 (*Crit. Care Med.* 1992; 20: 864-874), se describen los síntomas necesarios para el diagnóstico de "SIRS" para diagnóstico y parámetros de medida (entre otros, temperatura corporal modificada, frecuencia cardíaca elevada, dificultades de respiración y hemograma modificado). Posteriormente (2001), la SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference mantuvo esencialmente los criterios, pero refinó los detalles (Levy y col., *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1250-1256).

45 En el transcurso de una sepsis, puede llegarse a una activación del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía de consumo", designada en adelante como "DIC") con formación de microtrombos en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede llegarse a daño endotelial con elevación de la permeabilidad vascular y aparición de líquido y proteínas en el espacio extravasal. En el transcurso posterior, puede llegarse a una insuficiencia de un órgano (por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, déficit del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca/circulatoria) o insuficiencia multiorgánica. "Choque séptico" designa la aparición de una reducción de la presión sanguínea de tratamiento necesario que promueve un daño orgánico adicional y está acompañado por un empeoramiento del pronóstico.

50 Los agentes patológicos pueden ser bacterias (gram-positivas y gram-negativas), hongos, virus y/o eucariotas. La puerta de entrada o infección primaria pueden ser, por ejemplo, neumonía, infección de las vías urinarias o peritonitis. La invención puede estar acompañada, pero no obligatoriamente, por una bacteremia.

55 La DIC y/o el SIRS pueden aparecer en el marco de una sepsis, pero también como resultado de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras u otras lesiones. En la DIC, se llega a una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de células endoteliales dañadas, las superficies de cuerpos extraños o tejidos extravasculares lastimados. Como consecuencia, se llega a la coagulación en vasos pequeños de distintos órganos, con hipoxia y posterior disfunción orgánica. En segundo lugar, se llega al consumo de factores de coagulación (por ejemplo, factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, mediante el cual se rebaja la capacidad de coagulación de la sangre y pueden aparecer hemorragias graves.

60 La terapia de la sepsis consiste por un lado en la eliminación consistente de la causa infecciosa, por ejemplo, mediante saneamiento operativo del foco y antibiosis. Por otro lado, consiste en la asistencia temporal por medicina intensiva del sistema orgánico afectado. Se describen terapias de los distintos estados de esta enfermedad, por ejemplo, en la siguiente publicación (Dellinger y col., *Crit. Care Med.* 2004; 32: 858-873). Para la DIC, no existen terapias eficaces probadas.

65 Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen un compuesto según la invención y uno o más principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas

anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados, se citan por ejemplo y preferentemente:

- 5 • Terapia antibiótica
Se tienen en cuenta distintas combinaciones de medicamentos antibióticos o antifúngicos, como terapia estudiada (antes de la aparición del hallazgo microbiano) o como terapia específica.
- Terapia de líquidos
Por ejemplo, cristaloides o líquidos coloidales.
- 10 • Vasopresores
Por ejemplo, norepinefrina, dopamina o vasopresina.
- Terapia inotrópica
Por ejemplo, dobutamina.
- 15 • Corticosteroides
Por ejemplo, hidrocortisona o fludrocortisona.
- Proteína C activada humana recombinante
Xigris
- Productos sanguíneos
Por ejemplo, concentrado de eritrocitos, concentrado de trombocitos, eritropoyetina o plasma congelado reciente.
- 25 • Ventilación artificial en lesión pulmonar aguda (ALI) inducida por sepsis o síndrome disneico agudo (ARDS)
Por ejemplo, hipercapnia permisiva, menores volúmenes corrientes
- 30 • Sedación, administración de analgésicos y bloqueo neuromuscular
Sedación: por ejemplo, diazepam, lorazepam, midazolam o propofol. Opiáceos: por ejemplo, fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanilo. AINE: por ejemplo, ketorolaco, ibuprofeno o acetaminofeno. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo, pancuronio.
- 35 • Control de glucosa
Por ejemplo, insulina, glucosa.
- Procedimientos de sustitución renal
Por ejemplo, hemofiltración venovenosa continua o hemodiálisis intermitente. Dopamina a bajas dosis para protección renal.
- 40 • Anticoagulantes
Por ejemplo, para la profilaxis de trombosis o en procedimientos de sustitución renal, por ejemplo, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatrobán.
- 45 • Terapia de bicarbonato
- Profilaxis de úlcera por estrés
Por ejemplo, inhibidores del receptor H2, antiácidos.
- 50

Los compuestos según la invención pueden usarse además para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para la conservación de productos sanguíneos y plasmáticos, para la purificación/pretratamiento de catéteres y otros medios auxiliares y aparatos médicos, para el recubrimiento de superficies artificiales de medios auxiliares y aparatos médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen factor Xa y/o factor IIa.

Es un objetivo adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es un objetivo adicional de la presente invención un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, particularmente en conservas sanguíneas o muestras biológicas que contienen factor Xa y/o factor IIa, caracterizado proque se añade una cantidad anticoagulante eficaz del compuesto según la invención.

Son un objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen un compuesto según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas. Como principios activos de combinación adecuados se citan, por ejemplo y preferentemente:

- 70 • agentes hipolipemiantes, particularmente inhibidores de la HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa como, por ejemplo, lovastatina (Mevacor; documento US 4.231.938), simvastatina (Zocor; documento US 4.444.784), pravastatina (Pravachol; documento US 4.346.227), fluvastatina (Lescol; documento US 5.354.772) y atorvastatina (Lipitor; documento US 5.273.995);
- 75 • agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, particularmente inhibidores de ACE (enzima convertora de angiotensina) como, por ejemplo, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril y perindopril, o antagonistas de receptor AII-(angiotensina II) como, por ejemplo, embusartán (documento US 5.863.930), losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y temisartán, o

antagonistas de adrenoceptor β como, por ejemplo, carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de adrenoceptor alfa-1 como, por ejemplo, prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos como, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueantes de canal de calcio como, por ejemplo, verapamilo y diltiazem, o derivados de dihidropiridina como, por ejemplo, nifedipino (Adalat) y nitrendipino (Bayotensin), o preparados nitro como, por ejemplo, 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerina, o sustancias que causan una elevación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) como, por ejemplo, estimulantes de la guanilato ciclasa soluble (documentos WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778, WO 07/045366, WO 07/045367, WO 07/045369, WO 07/045370, WO 07/045433);

- activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y compuestos aumentadores de la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del activador de plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (inhibidores de TAFI) como, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejido (t-PA), estreptocinasa, reteplasa y urocinasa;

- sustancias anticoagulantes eficaces (anticoagulantes) como, por ejemplo, heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (NMH) como, por ejemplo, tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina y danaparoido,

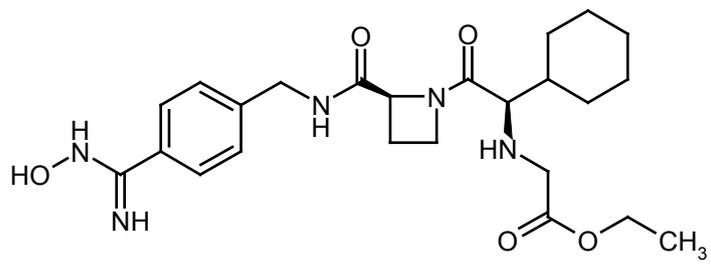
AVE 5026 (Sanofi-Aventis, presentación de la compañía del 12 de febrero de 2008),

M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc, nota de prensa del 14 de febrero de 2008),

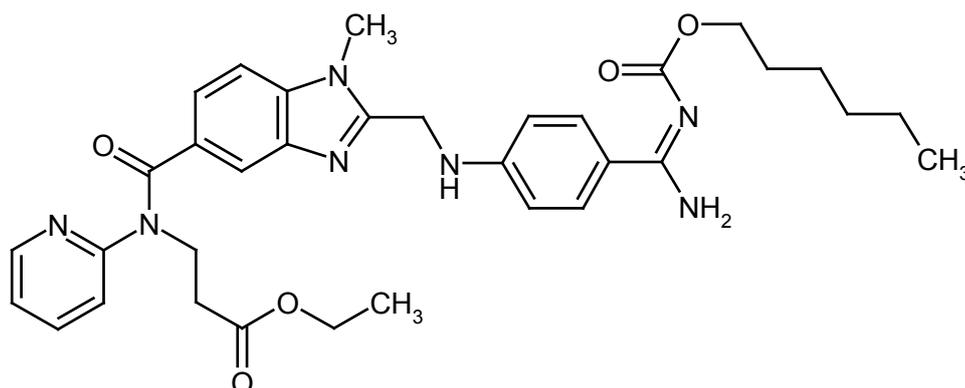
ORG42675 (Organon International Inc, página web de la compañía, abril de 2007),

e inhibidores directos de trombina (DTI) como, por ejemplo

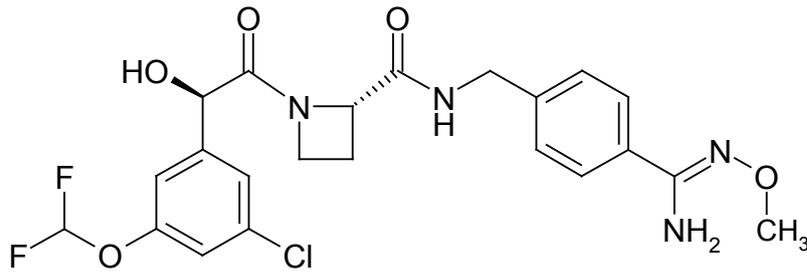
Exanta (Ximelagatrán)



Rendix (Dabigatrán)

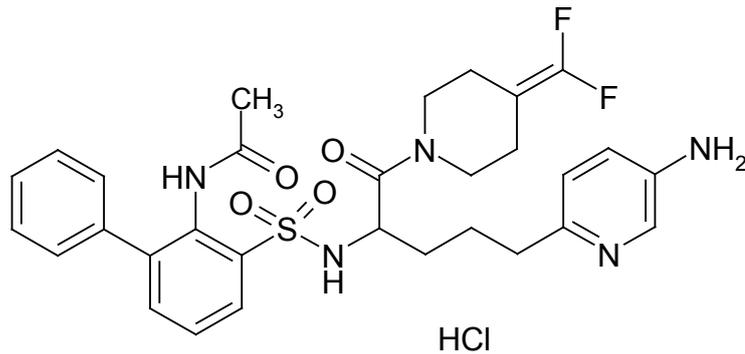


AZD-0837 [Informe anual de AstraZeneca 2006, 19 de marzo de 2007]



SSR-182289A [J. Lorrain y col. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2003**, *304*, 567-574; J-M Altenburger y col. *Bioorg.Med.Chem.* **2004**, *12*, 1713-1730]

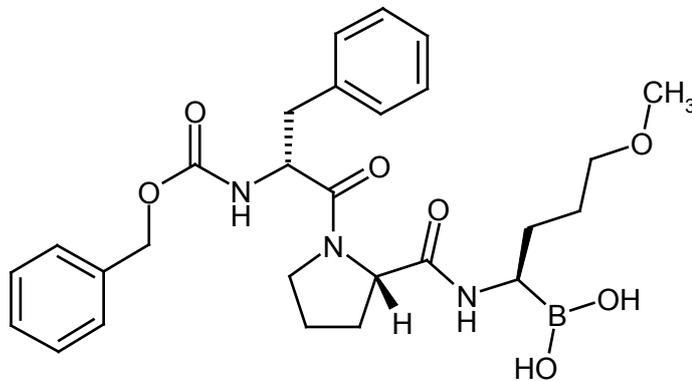
5



TGN-167 [S. Combe y col. *Blood* 2005, *106*, resumen 1863 (ASH 2005)],

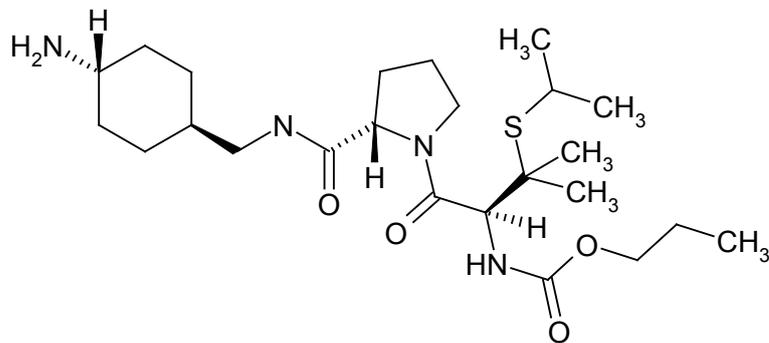
10

N-[(benciloxi)carbonil]-L-fenilalanil-N-[(1S)-1-(dihidroxiboril)-4-metoxibutil]-D-prolinamida [documento WO 2005/084685]



15

sofigatrán [*WHO Drug Information* **2007**, *21*, 77]



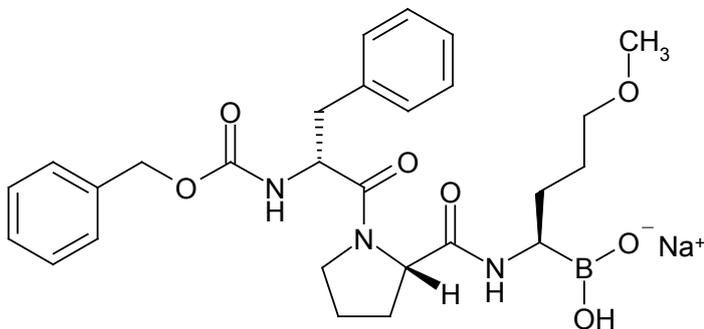
20

MCC-977 ["Mitsubishi Pharma website pipeline" 2006, 25 de julio de 2006],

MPC-0920 [Nota de prensa: "Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920", Myriad

Genetics Inc, 2 de mayo de 2006] y

TGN-255 (flovagatrán)

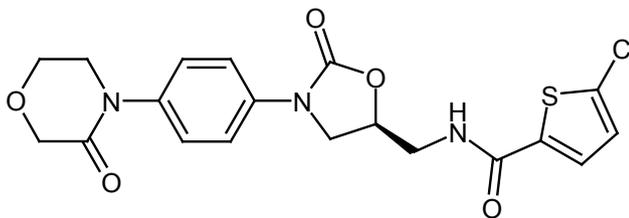


5

e inhibidores directos del factor Xa como, por ejemplo

rivaroxabán (BAY 59-7939): 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida [documento WO 2001/47919]

10

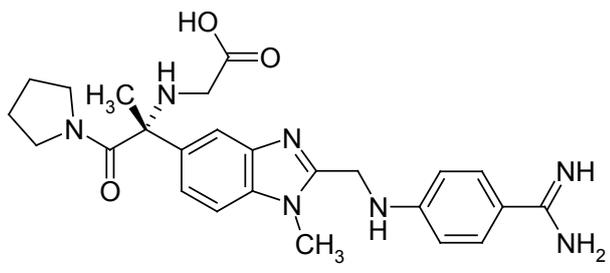


AX-1826 [S. Takehana y col. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Supl. 1), 213P; T. Kayahara y col. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Supl. 1), 213P],

15

tanogitrán (BIBT-986, profármaco: BIBT-1011): *N*-[1-(1*R*)-1-{2-[(4-[amino(imino)metil]fenil)amino]metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]glicina [American Chemical Society – 226ª Reunión Annual, Nueva York, NY, EE.UU., 2003]

20

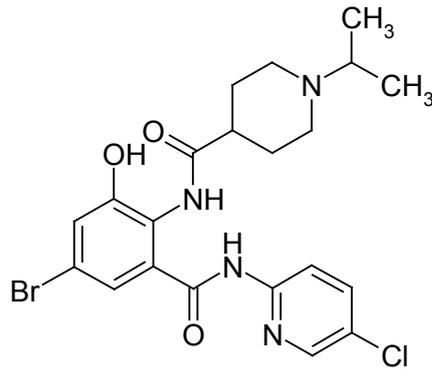


compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2004/056784,

25

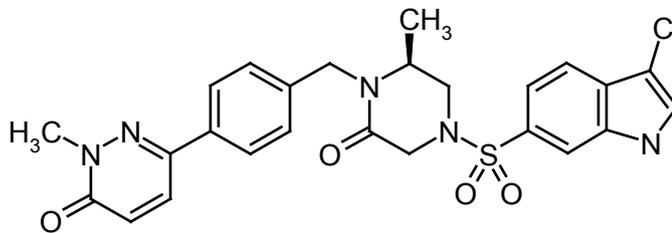
YM-150 [Y. Iwatsuki y col. Blood 2006, 108, resumen 911 (ASH 2006)],

N-[4-bromo-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-6-hidroxifenil]-1-isopropil-piperidin-4-carboxamida [documento JP 2005/179272]



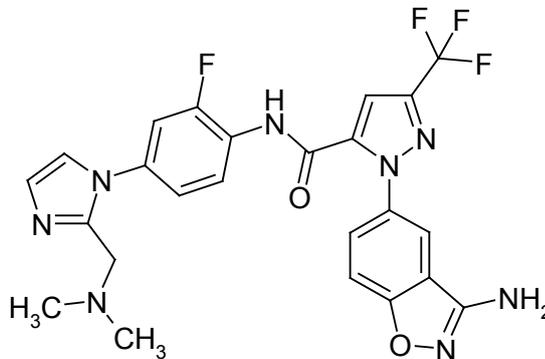
compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2000/242270,

- 5 **AZ12300547**: 6-[4-((2*S*)-4-[(3-cloro-1*H*-indol-6-il)sulfonyl]-2-metil-6-oxopiperazin-1-il)metil]fenil]-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona [K.L Granberg y col. American Chemical Society – 232^a Reunión Nacional, San Francisco, EE.UU., 2006, MEDI 391]

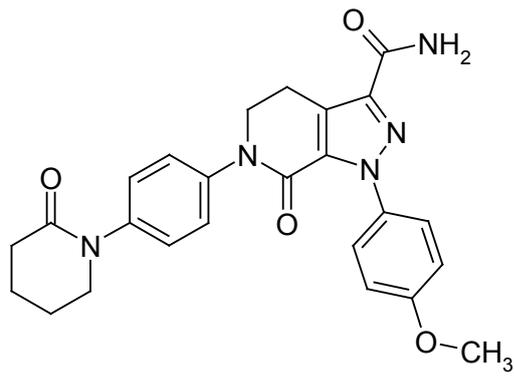


10 compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2007/008142,

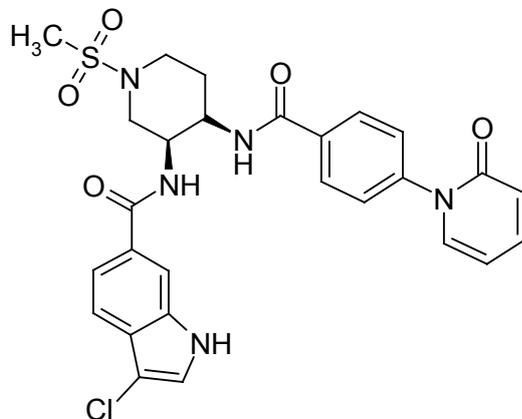
- 15 **razaxabán (DPC-906)**: 1-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-il)-*N*-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1*H*-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida [J. Med. Chem. 2005, 48, 1729-1744]



20 **apixabán (BMS-562247)**: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida [documentos WO 2003/026652, WO 2003/049681]

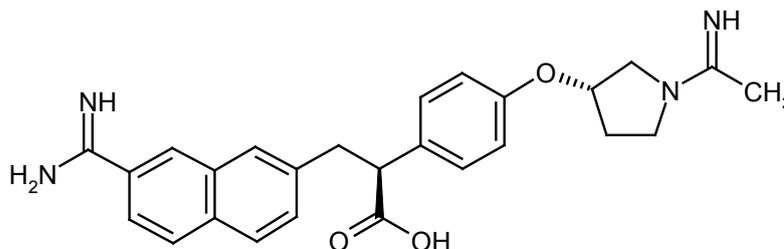


BMS-691648: 3-cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-(metilsulfoil)-4-[[4-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)benzoil]amino]piperidin-3-il]-1*H*-indol-6-carboxamida [T. Güngör y col. Drugs Fut. 2006, 31(Supl A): resumen P118; documento WO 2004/082687]



5

DX-9065a: ácido (2*S*)-3-{7-[amino(imino)metil]-2-naftil}-2-(4-[[[(3*S*)-1-etanimidoilpirrolidin-3-il]oxi]fenil]propanoico [T. Nagahara y col. J. Med. Chem. 1994, 37, 1200-1207]

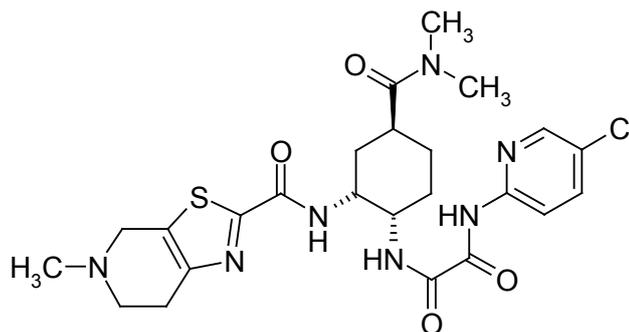


10

DU-176b [Y. Morishima y col. Blood 2004, 104, resumen 1862 (ASH 2004); T. Fukuda y col. Blood 2004, 104, resumen 1852 (ASH 2004); T. Furugohri y col. Blood 2004, 104, resumen 1851 (ASH 2004)],

15

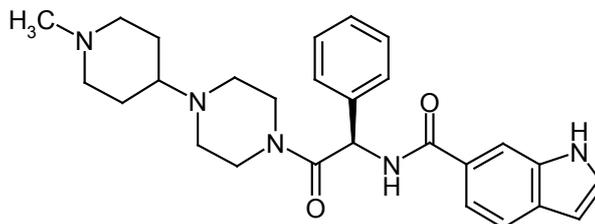
N-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etano-diamida [documentos US 2005/0020645, WO 2005/47296]



20

compuestos que se dieron a conocer en el documento US 2005/0020645,

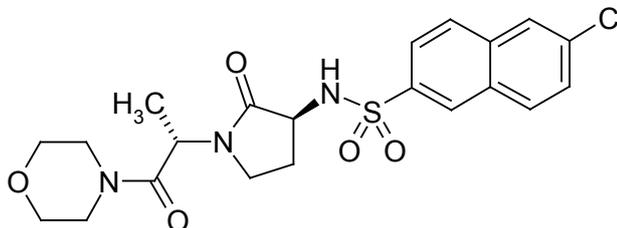
LY517717: *N*-[(1*R*)-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]-1*H*-indol-6-carboxamida [documentos WO 2000/76971, WO 2002/100847]



25

813893 ["Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase **2004**: Strategies for New Medicines (Part I)", Londres],

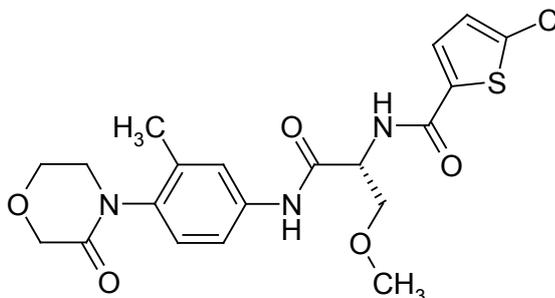
5 6-cloro-*N*-{(3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida [N.S. Watson y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3784; documentos WO 2002/100830; WO 2002/100886]



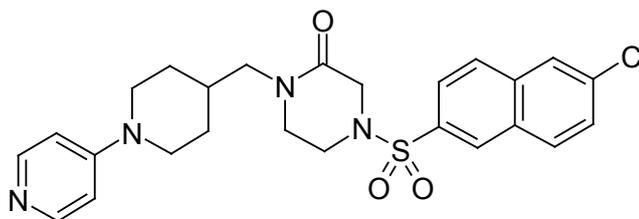
10 **KFA-1982 (profármaco de KFA-1829)** [T. Koizumi y col. Journal of Thrombosis and Hemostasis **2003**, 1 Supl 1, P2022],

EMD-503982 [Merck KGaA Annual Report 2006, 48-49],

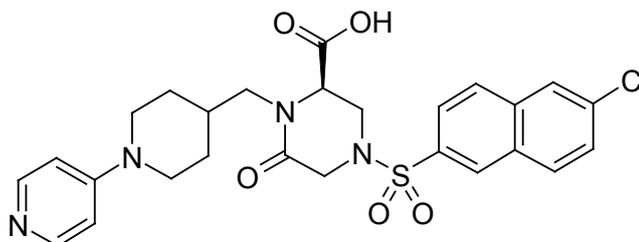
15 **EMD-495235**: 5-cloro-*N*-[(1*R*)-1-(metoximetil)-2-[[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil]tiofeno-2-carboxamida [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5817-5822]



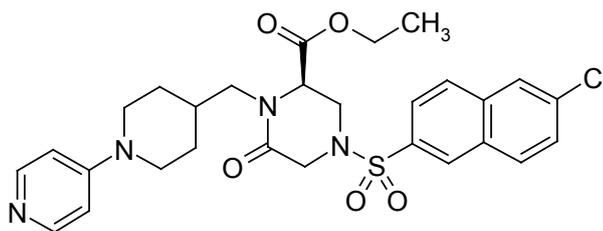
20 **M-55113**: 4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-ona [H. Nishida y col. Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 1237-1244]



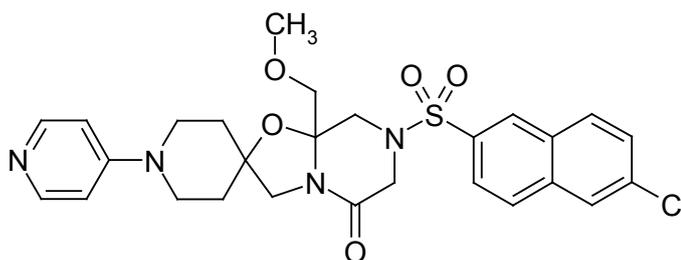
25 **M-55551/M-55555**: ácido (2*R*)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-6-oxo-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1187-1194]



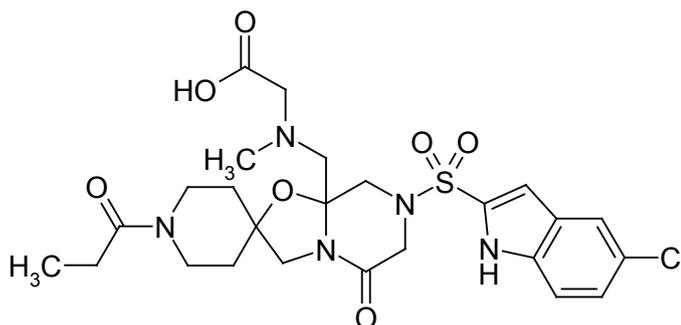
30 **M-55190**: éster etílico del ácido (2*R*)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-6-oxo-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. "16th Int Symp Med Chem", Bolonia, 18-22 de septiembre, **2000**, resumen PA-125]



5 **M-55532:** 7-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-8a-(metoximetil)-1'-piridin-4-iltetrahidro-5*H*-espiro[1,3-oxazolo[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-5-ona [H. Nishida y col." 228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto, 2004, MEDI-251; H. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 406-412; *idem* 459-462]



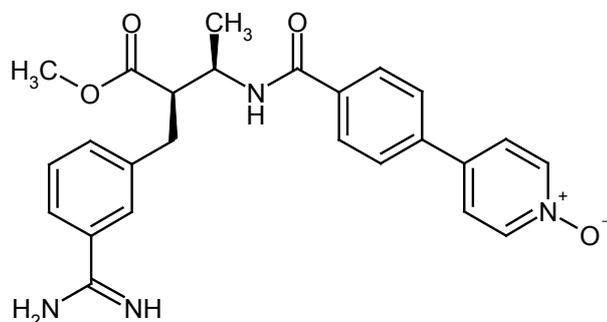
10 *N*-({7-[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)sulfonil]-5-oxo-1'-propioniltetrahidro-8a*H*-espiro[1,3-oxazolo-[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-8a-il)metil)-*N*-metilglicina [documento WO 2006/106804]



15 **PRT54021** [U. Sinha y col. *Blood* 2006, 108, resumen 907 (ASH 2006); K. Abe y col. *Blood* 2006, 108, resumen 901 (ASH 2006)],

compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2006/002099,

20 **otamixabán (FXV-673, RPR-130673):** éster metílico del ácido (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoico [V. Chu y col. *Thrombosis Research* 2001, 103, 309-324; K.R. Guertin y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1671-1674]



25 **AVE3247** [Sanofi Aventis, presentación de la compañía, París, 13 de febrero de 2007],

SAR377142 (SSR-7142) [Sanofi Aventis, presentación de la compañía, París, 13 de febrero de 2007],

30 **HMR-2906** ["XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis", Washington D.C., EE.UU., 14-21 de agosto, 1999; "Generating greater value from our products and pipeline". Presentación de la

compañía Aventis SA, 5 de febrero, 2004],

idraparinux [Harry R. Büller y col. Blood, 2006, 108, resumen 571 (ASH 2006)] y

5 **fondaparinux**;

- sustancias inhibitoras de la agregación de plaquetas (inhibidores de la agregación de plaquetas, inhibidores de la agregación de trombocitos) como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (como, por ejemplo, aspirina), ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix) y prasugrel;
- 10 • antagonistas de receptor de fibrinógeno (antagonistas de glicoproteína-IIb/IIIa) como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban, lefradafiban y fradafiban;
- 15 • así como antiarrítmicos.

Son un objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

20 Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o en forma de implante o prótesis endovascular.

25 Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

30 Para administración oral, son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de los compuestos según la invención funcionales según el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos gastrorresistentes o de disgregación retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

35 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para administración parenteral, son adecuados como formas de administración, entre otros, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

40 Para los demás modos de administración, son adecuadas, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

Son preferentes la administración oral o parenteral, particularmente la administración parenteral.

50 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede realizarse de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), 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/u olor.

60 En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 5 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

65 A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades citadas, a saber, dependiendo del peso corporal, modo de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En el caso de administración de cantidades grandes, puede ser aconsejable dividir ésta en varias tomas individuales a lo largo del día.

70 Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

75 Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos**Abreviaturas**

CDI	carbonildiimidazol
D	doblete (en RMN)
TLC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
dd	doblete de dobletes (en RMN)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d	día(s)
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión/alto rendimiento
CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
FI	fase inversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
T _R	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
THF	tetrahidrofurano

5 Procedimientos de CL-EM y HPLC

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

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

Procedimiento 3 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato 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; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; 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; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; 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; estufa: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3,00 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; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CL-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 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 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; estufa: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 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 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CG-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 60 °C (mantenido 0,30

min), 50 °C/min → 120 °C, 16 °C/min → 250 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantenido 1,7 min).

Procedimiento 10 (CG-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido 3 min).

Procedimiento 11 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 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 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40 °C; detección UV: 208- 400 nm.

Procedimiento 12 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A 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 → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 208- 400 nm.

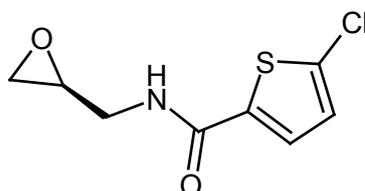
Procedimiento 13 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 14 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9µ 50 mm x 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 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida

Ejemplo 1A

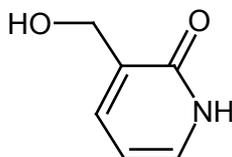
5-Cloro-*N*-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetil]tiofeno-2-carboxamida



Se prepara el ejemplo 1A como se describe en el documento WO04/101557 (ejemplo 6A).

Ejemplo 2A

3-(Hidroximetil)piridin-2(1*H*)-ona



A una suspensión de 10,0 g (71,9 mmol) de ácido 2-hidroxinicotínico en 100 ml de tolueno se añaden a TA 23,2 g (144 mmol) de hexametildisilano y 0,781 g (7,19 mmol) de clorotrimetilsilano y se agita durante 30 min a 110 °C con un agitador KPG. Después, se enfría a -40 °C y se añaden gota a gota a la solución 22,5 g (158 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano. Se descongela a TA, se agita durante 18 h a TA, se lleva finalmente a pH= 4 con ácido clorhídrico diluido a -10 °C y se añaden 500 ml de metanol de modo que la temperatura no supere los -10 °C. Se separa por filtración el sedimento formado, se añaden al filtrado 100 ml de agua, se agita durante 1 h a 50 °C y se separa por filtración el sedimento. Después de concentrar el filtrado, se obtienen 8,55 g (95 % d.t.) del compuesto deseado.

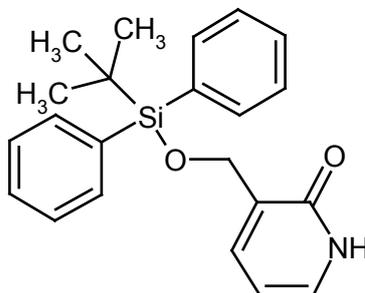
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δppm): 11,53 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,28 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 1): T_R = 0,27 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 148 (M+Na)⁺.

Ejemplo 3A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1H)-ona



5

A 1,00 g (7,99 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 19 ml de DMF se añaden a TA 0,65 g (9,59 mmol) de imidazol, 2,42 g (8,79 mmol) de terc-butildifenilclorosilano y 0,10 g (0,80 mmol) de DMAP y se agita durante 18 h. Después, se añaden 180 ml de agua y se deja durante 3 h a 0 °C. Después de filtrar, se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/etilidimetilamina 1000:1). Se obtienen 801 mg (27 % d.t.) del compuesto deseado.

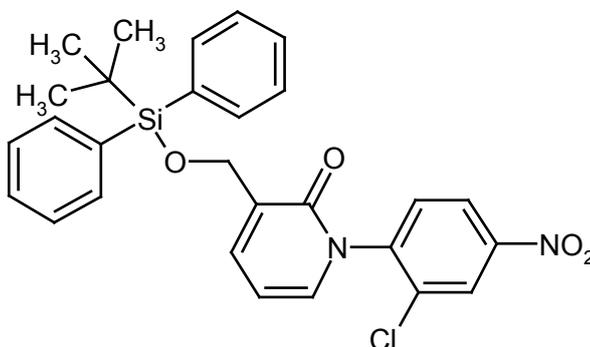
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 11,61 (s a, 1H), 7,69-7,52 (m, 5H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,30 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 5,27 min.

EM (DCI, *m/z*): 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 4A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



A 1,08 g (2,97 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 21 ml de DMF se añaden a 0 °C 0,500 g (4,46 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 0,571 g (3,27 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno y se agita a TA. Después de 4,5 h, se añaden 200 ml de agua y después se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y a continuación se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 872 mg (56 % d.t.) del compuesto deseado.

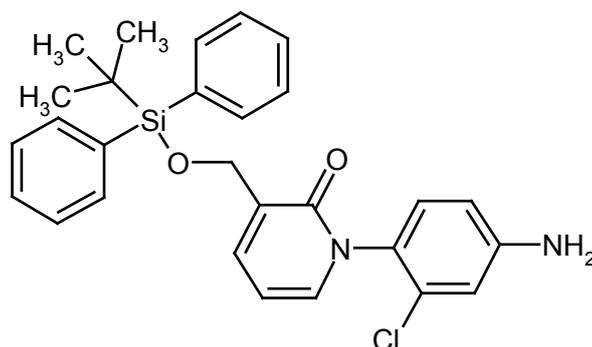
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8,52 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H), 4,56 (s a, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 6,05 min.

EM (DCI, *m/z*): 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 5A

1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1H)-ona



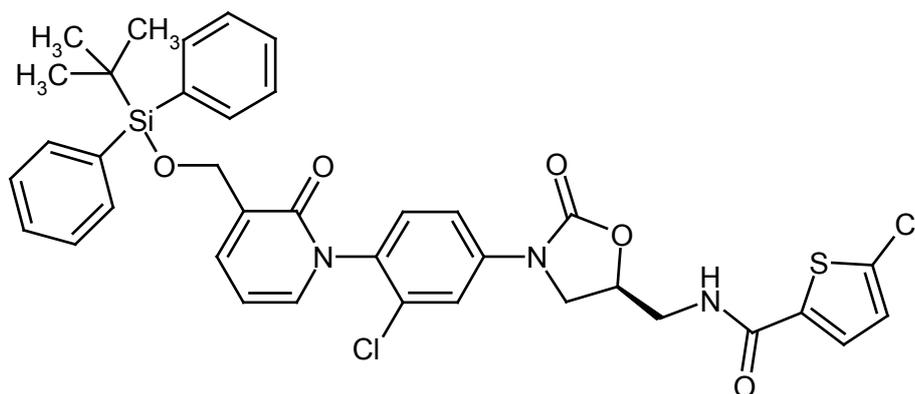
Se disuelven 800 mg (1,54 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 48 ml de THF. Después, se añaden 50 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra, se lava posteriormente con THF y se libera el filtrado de disolvente. Se vuelve a hacer reaccionar el producto de reacción (pureza: 95 %) sin purificación adicional.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,55$ min.

EM (ESIpos, m/z): 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 6A

N-{[(5*S*)-3-{4-[3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-cloro-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofeno-2-carboxamida



A solución de 789 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 24 ml de acetonitrilo se añaden 386 mg (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 540 mg (2,42 mmol) de perclorato de magnesio. Después de 19 h a TA, se añaden 193 mg (0,952 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y se agita durante 30 h adicionales a TA. Después, se añaden 523 mg (2,46 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 19 mg (0,09 mmol) de DMAP y se calienta a 60 °C. Después de 21 h, se diluye con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se libera de disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 533 mg (45 % d.t.) del producto deseado.

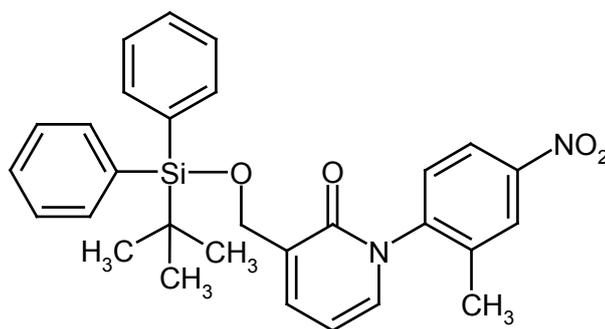
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 8,97 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70-7,63 (m, 5H), 7,58 (dd, 1H), 7,53-7,38 (m, 8H), 7,19 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): $T_R = 6,07$ min.

EM (ESIpos, m/z): 732 (M+H)⁺.

Ejemplo 7A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil}-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



Se hacen reaccionar 1,50 g (4,13 mmol) del compuesto del ejemplo 3A análogamente al ejemplo 4A con 704 mg (4,54 mmol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno. Se obtienen 570 mg (28 % d.t.) del compuesto del título.

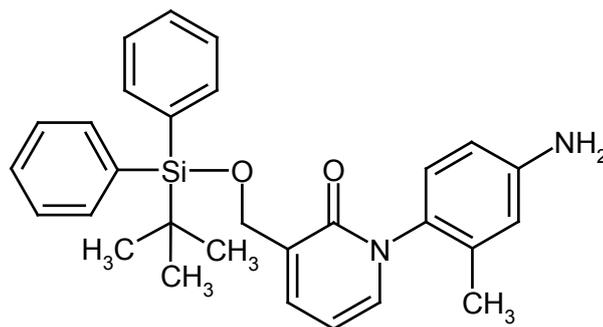
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,29 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,51-7,41 (m, 6H), 6,52 (t, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4): $T_R = 3,39$ min.

EM (ESIpos, m/z): 499 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 555 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 15 ml de THF, se añaden 150 mg de paladio sobre carbón y se hidrogenan en atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y se obtienen después de concentración a vacío 520 mg (99 % d.t.) del compuesto del título.

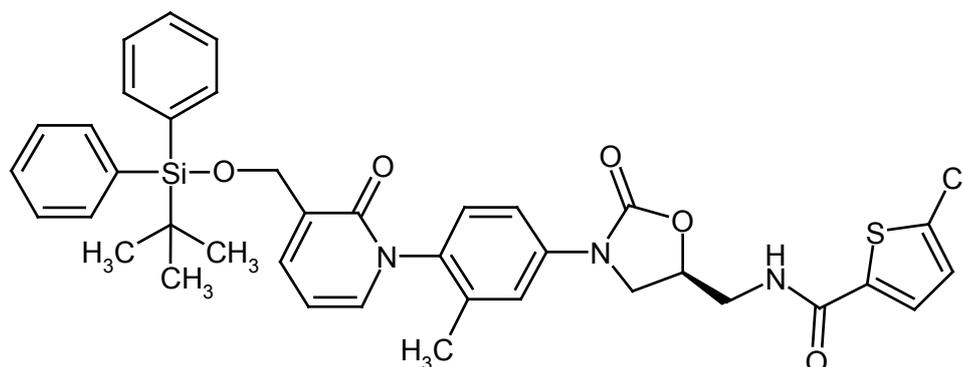
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,70-7,63 (m, 5H), 7,51-7,41 (m, 6H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,47-6,41 (m, 2H), 6,38 (t, 1H), 5,22 (s ancho, 2H), 4,59-4,48 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 5): $T_R = 3,20$ min.

EM (ESIpos, m/z): 469 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9A

N-[({(5S)-3-{4-[3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 522 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 10 ml de acetonitrilo y se añaden a 0 °C 266 mg (1,22 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 373 mg (1,67 mmol) de perclorato de magnesio y se deja en agitación durante 20 h a TA. Después, se añaden 271 mg (1,67 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 14 mg (0,11 mmol) de DMAP y se calienta la mezcla de reacción durante 20 h a 60 °C. Se concentra después a vacío y se añaden agua y terc-butilmetiléter. Se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 562 mg (71 % d.t.) del producto deseado.

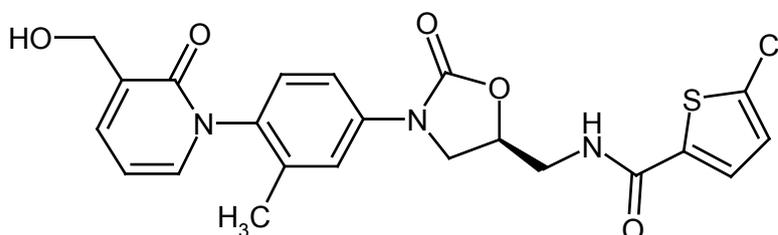
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,74-7,63 (m, 6H), 7,58-7,41 (m, 9H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4): $T_R = 3,39$ min.

EM (ESIpos, m/z): 712/714 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 10A

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 530 mg (0,74 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 9 ml de THF. Se añaden 1,5 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y se deja agitar durante 30 min a TA. Se añade algo de agua, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 335 mg (93 % d.t.) del producto deseado.

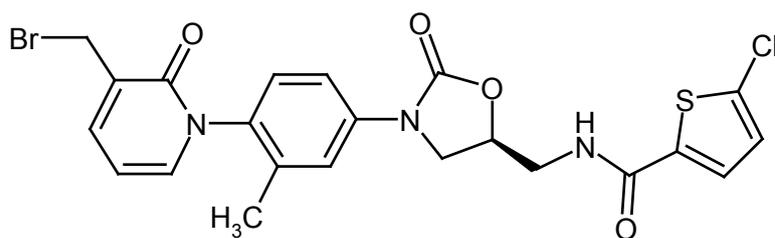
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,14 (s ancho, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 3): $T_R = 1,66$ min.

EM (ESIpos, m/z): 474/476 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11A

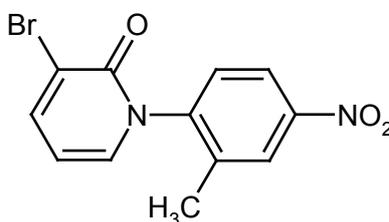
N-[[(5*S*)-3-{4-[3-(Bromometil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 50 mg (0,11 mmol) del producto del ejemplo 10A en 1 ml de diclorometano. Se añaden 0,024 ml (0,32 mmol) de bromuro de tionilo y se deja agitar durante 1,5 h a TA. Se diluye con 1 ml de metanol y 3 ml de diclorometano y a continuación se libera de disolvente a vacío. Se vuelve a hacer reaccionar el producto bruto sin purificación adicional.

Ejemplo 12A

3-Bromo-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 44,5 g (280 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona en 750 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se añaden a temperatura ambiente en porciones 33,4 g (298 mmol) de terc-butilato de potasio. Se agita la suspensión durante 1 h a esta temperatura, antes de añadir 38,5 g (280 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno, y se calienta la solución de reacción durante 20 h a 80 °C. Se deja enfriar y se diluye cuidadosamente con agua. Se separa por filtración el sedimento cristalino precipitado, se lava con algo de agua y se seca a vacío. Se obtienen 62 g (80 % d.t.) del producto deseado.

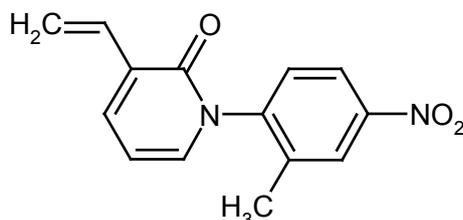
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,34 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,72 min

EM (ESIpos): m/z = 309 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13A

1-(2-Metil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 50 g (162 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 700 ml de dioxano anhidro, se añaden 62 g (194 mmol) de tributilvinilestano y 4,7 g (4 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se calienta a reflujo durante 15 h. Se deja enfriar y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se concentran los filtrados combinados a vacío hasta sequedad. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía en 800 g de gel de sílice con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 27 g (62 % d.t.) del producto deseado.

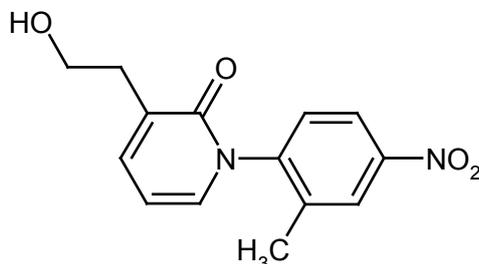
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,86 min

EM (ESIpos): m/z = 257 (M+H) $^+$

Ejemplo 14A

3-(2-Hidroxiethyl)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



A 38 g (148 mmol) del compuesto del ejemplo 13A se añade con refrigeración con hielo durante 45 min una solución de 40 g (326 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 650 ml de tetrahidrofurano. Se agita posteriormente durante una hora adicional a esta temperatura, antes de añadir una solución de 30 g (747 mmol) de hidróxido de sodio en 740 ml de agua durante 15 min. Se añaden 151 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % de modo que la temperatura no supere los 30 °C. Después de terminar la adición, se retira la refrigeración y se agita posteriormente durante 30 minutos adicionales. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución de 780 g (1,63 mol) de bisulfito de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío hasta sequedad. Se dispone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 38 mg (93 % d.t.) del producto deseado.

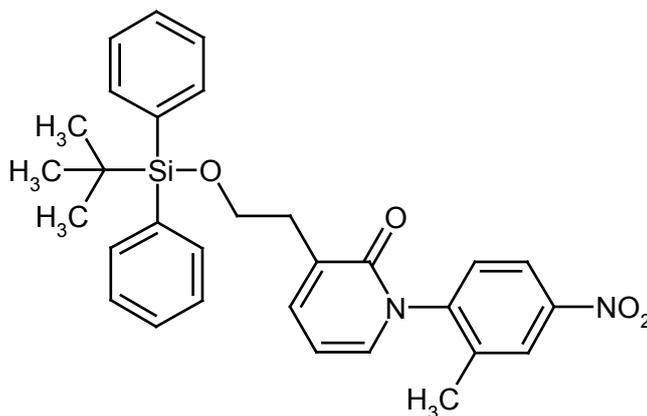
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,33 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,57 min

EM (ESIpos): m/z = 275 (M+H) $^+$

Ejemplo 15A

3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



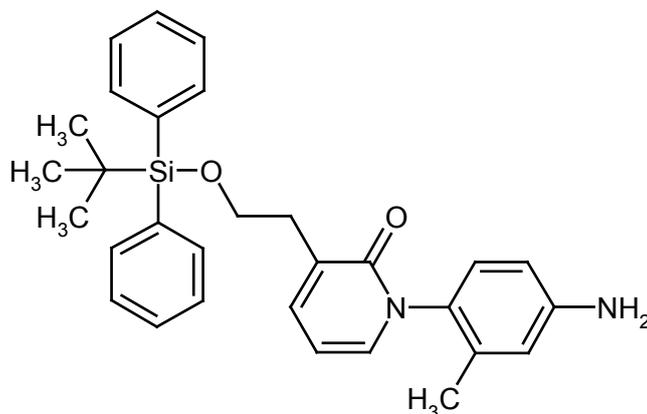
Se disuelven 38 g (138 mmol) del compuesto del ejemplo 14A en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y se añaden a 0 °C 12,2 g (198 mmol) de imidazol y, en porciones, 46 mg (135 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano. Después de agitar durante una noche, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a vacío. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 62 g (88 % d.t.) del producto deseado.

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 3,18 min

EM (ESIpos): m/z = 483 (M+H) $^+$

Ejemplo 16A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona



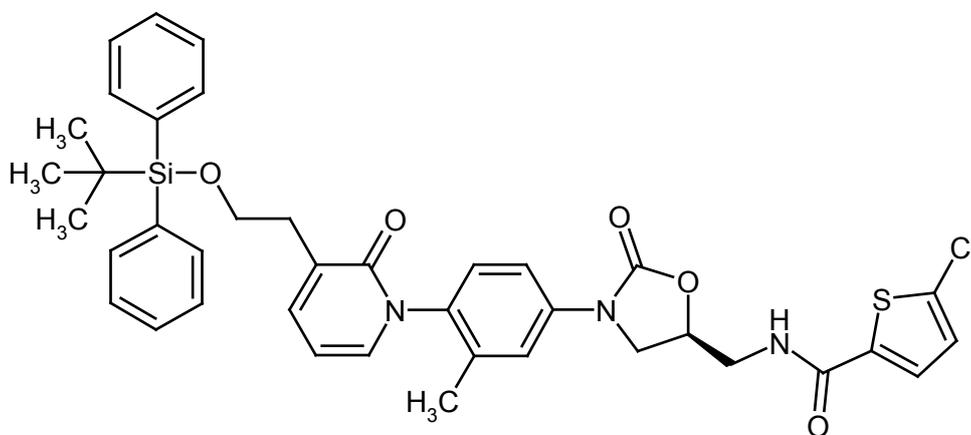
5 Se disuelven 62 g (121 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 2 l de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se añaden 46 g (726 mmol) de formiato de amonio y 0,6 g de paladio sobre carbón. Se calienta a 80 °C. Después de 45 min, se deja enfriar y se filtra a través de gel de sílice. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 36 g (61 % d.t.) del producto deseado.

10 CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 1,84$ min

EM (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺

Ejemplo 17A

15 *N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



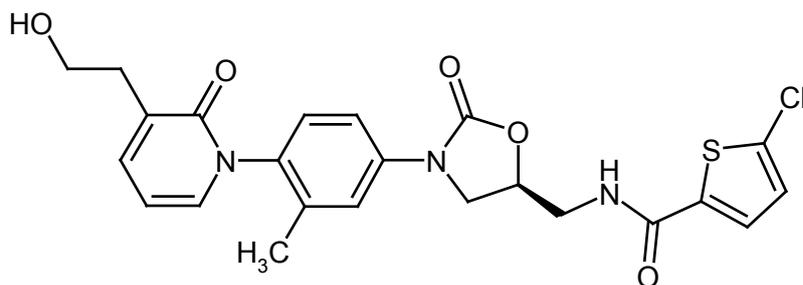
20 Se disuelven 35,6 g (74,1 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 800 ml de acetonitrilo anhidro y se añaden a 0 °C 19 g (89 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 25 g (110 mmol) de perclorato de magnesio, se retira la refrigeración y se agita durante 15 h a temperatura ambiente. Se añaden 24 mg (148 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 180 mg (1,4 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 2 h. Se deja enfriar y se separa el disolvente por destilación a vacío. Después, se recoge en acetato de etilo y se lava con agua, así como tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se dispone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 46,4 g (84 % d.t.) del producto deseado.

30 CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 3,31$ min

EM (ESIpos): $m/z = 700$ (M+H)⁺

Ejemplo 18A

35 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-hidroxi)etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofeno-2-carboxamida



A 43,8 g (60,3 mmol) del compuesto del ejemplo 17A se añaden con refrigeración con hielo 400 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Después de 1 h, se diluye con diclorometano y se separa a continuación la fase acuosa. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío hasta sequedad después de filtrar. Se dispone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 19,6 g (66 % d.t.) del producto deseado.

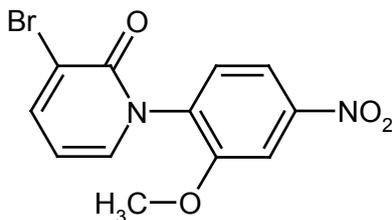
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 1,87 min

EM (ESIpos): m/z = 488 (M+H) $^+$

Ejemplo 19A

3-Bromo-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



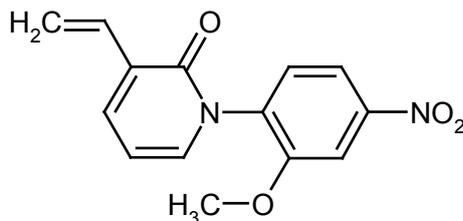
Se disuelven 70 g (403 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona en 1 l de dimetilsulfóxido anhidro y se añaden a temperatura ambiente 54 g (484 mmol) de terc-butolato de potasio. Se agita la suspensión durante 1 h a esta temperatura. Se añaden 69 g (403 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno y se calienta la solución de reacción durante 20 h a 80 °C. Se diluye cuidadosamente con 5 l de agua. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 103 g (72 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,05 (dd, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 6,3 (t, 1H), 3,9 (s, 3H).

EM (ESIpos): m/z = 342 (M+NH $_4$) $^+$

Ejemplo 20A

1-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



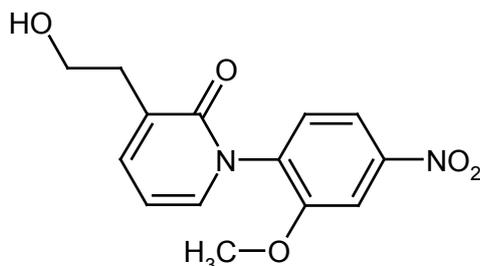
Se disuelven 100 g (308 mmol) del compuesto del ejemplo 19A en 1,4 l de dioxano anhidro y se añaden 8,9 g (7,7 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 117 g (370 mmol) de tributilvinilestano. Se calienta a reflujo durante 16 h. Después, se deja enfriar y se filtra la solución de reacción a través de tierra de diatomeas. Se concentran los filtrados a vacío hasta sequedad. Se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se mezcla con éter de petróleo hasta iniciar la cristalización. Se separan los cristales por filtración y se secan a vacío. Se obtienen 37 g (41 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,0 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 6,7 (c, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,1 (dd, 1H), 5,3 (dd, 1H), 3,9 (s, 3H).

5 EM (ESIpos): m/z = 273 (M+H) $^+$

Ejemplo 21A

10 3-(2-Hidroxietil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



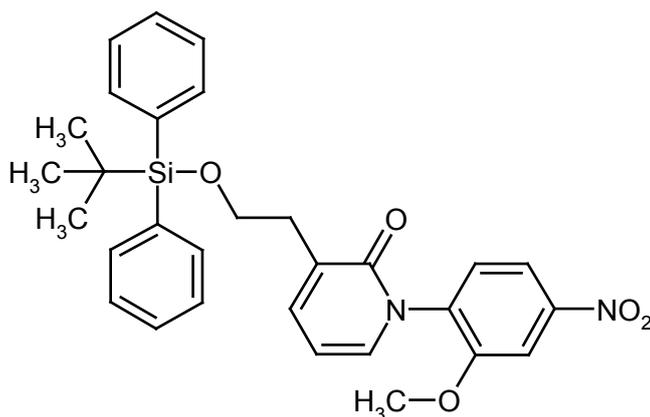
15 A 37 g (136 mmol) del compuesto del ejemplo 20A se añade a 0 °C durante 45 min una solución de 36 g (299 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 600 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora adicional a esta temperatura, se añade durante 15 min una solución de 27 g (680 mmol) de hidróxido de sodio (1 N en agua). Se agita durante 5 min adicionales antes de añadir 120 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % de modo que la temperatura no supere los 30 °C. Se retira la refrigeración y se agita posteriormente durante 30 min adicionales. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución de 730 g (1,50 mol) de bisulfito de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío hasta sequedad. Se absorbe el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones de producto y se evaporan a vacío hasta sequedad. Para la cristalización, se mezclan con terc-butilmetiléter. Se separan los cristales por filtración y se secan a vacío. Se obtienen 24 g (60 % d.t.) del producto deseado.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,0 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 4,6 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,6 (m, 2H).

30 EM (ESIpos): m/z = 291 (M+H) $^+$

Ejemplo 22A

3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona

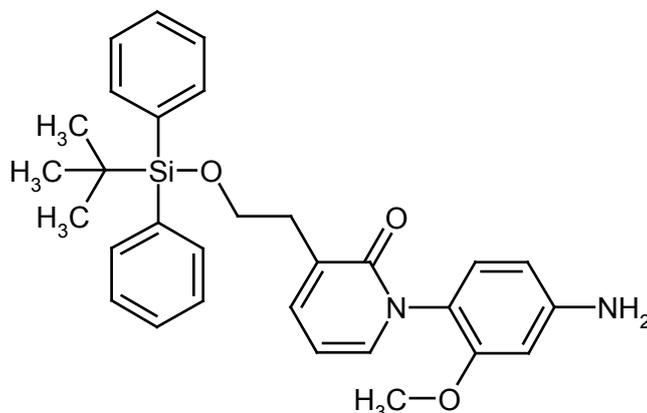


35 Se disuelven 24 g (81 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y se añaden 7,2 g (106 mmol) de imidazol y 27 g (98 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano. Después de 16 h, se diluye con 1,2 l de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a vacío. Para la cristalización, se añade terc-butilmetiléter y se separan por filtración los cristales obtenidos y se secan a vacío. Se obtienen 30 g (67 % d.t.) del producto deseado.

45 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,0 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,6-7,5 (m, 5H), 7,5-7,4 (m, 8H), 6,35 (t, 1H), 3,8 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

Ejemplo 23A

1-(4-Amino-2-metoxifenil)-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona



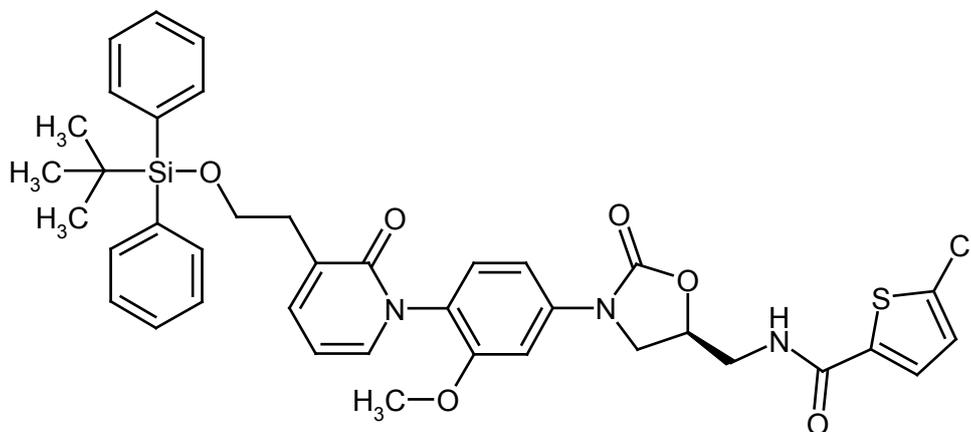
5 Se disuelven 25 g (48 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 800 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se añaden 18 g (286 mmol) de formiato de amonio y 800 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80 °C. Después de 60 min, se deja enfriar y se filtra a través de gel de sílice. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 27 g (98 % d.t.) del producto deseado.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 6H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,2 (dd, 1H), 6,1 (t, 1H), 5,3 (b, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

EM (ESIpos): m/z = 499 (M+H) $^+$

15 **Ejemplo 24A**

N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxi-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



20 Se disuelven 29 g (58 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en 600 ml de acetonitrilo anhidro y se añaden a 0 °C 15 g (69 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 19 g (87 mmol) de perclorato de magnesio, se retira la refrigeración y se agita durante 15 h a TA. Después, se añaden 19,0 g (116 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 141 mg (1,21 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo. Después de 2 h, se deja enfriar y se separa el disolvente por destilación a vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua, así como tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 37 g (85 % d.t.) del producto deseado.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,5-7,3 (m, 9H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (a, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

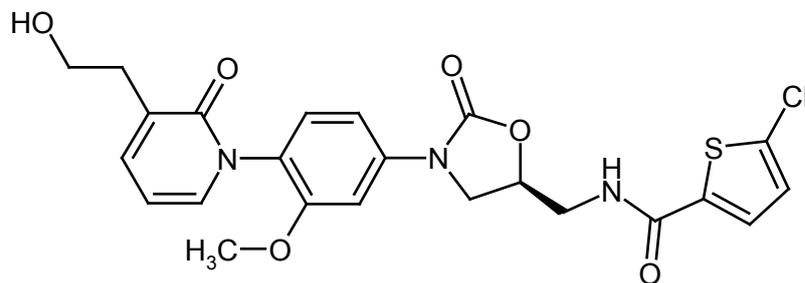
35 CL-EM (procedimiento 8): T_R = 4,53 min

EM (ESIpos): m/z = 742 (M+H) $^+$

40 **Ejemplo 25A**

5-Cloro-*N*-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxi)etil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxifenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-

carboxamida



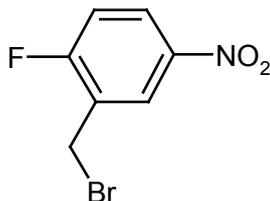
5 Se disuelven 37 g (49 mmol) del compuesto del ejemplo 24A a 0 °C en 313 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Después de 1 h, se evapora la solución a vacío y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío hasta sequedad después de filtrar. Se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice usando un gradiente de diclorometano y metanol. Se combinan las fracciones de producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 19 g (78 % d.t.) del producto deseado.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H).

15 EM (ESIpos): m/z = 504 (M+H) $^+$

Ejemplo 26A

20 2-(Bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno



25 Se disuelven 186 g (1,20 mol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno en 1,2 l de tetraclorometano y se añaden 214 g (1,20 mol) de *N*-bromosuccinimida. Se añaden 19,7 g (120 mmol) de azodiisobutironitrilo y se calienta a reflujo. Después de 16 h, se deja enfriar, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 300 ml de diclorometano y se añaden 300 g de arena de playa. Después, se concentra de nuevo a vacío hasta sequedad y se dispone el residuo en un 1 kg de columna de gel de sílice. Se purifica por cromatografía con una mezcla 20:1 de ciclohexano y acetato de etilo y se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad. Se cristaliza el residuo con ciclohexano y se seca a vacío. Se obtienen 92 g (32 % d.t.) del producto deseado.

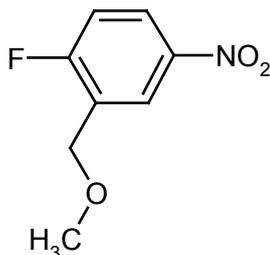
30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 4,62 (s, 2H).

35 CG-EM (procedimiento 9): T_R = 7,79 min

EM (ESIpos): m/z = 154 (M-Br) $^+$

Ejemplo 27A

40 1-Fluoro-2-(metoximetil)-4-nitrobenzoceno



45 Se disuelven 30 g (128 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 1,3 l de tolueno anhidro y se añaden 45 g (192 mmol) de óxido de plata (I) y 24,6 g (769 mmol) de metanol anhidro. Se calienta durante 16 h a 60 °C. Después, se enfría y se filtra a través de gel de sílice. Se eluye el producto fraccionadamente con un gradiente de ciclohexano y

ciclohexano/acetato de etilo 25:1. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se secan a vacío. Se obtienen 17 g (72 % d.t.) del producto deseado.

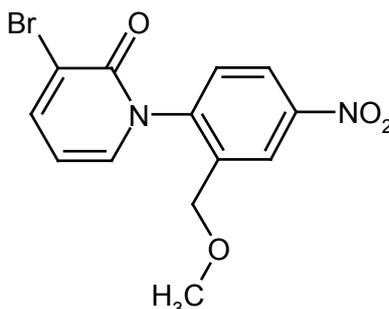
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,41-8,36 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

CG-EM (procedimiento 9): T_R = 6,52 min

EM (ESIpos): m/z = 154 (M-OCH_3) $^+$.

Ejemplo 28A

3-Bromo-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 38 g (391 mmol) de 3-bromo-2-hidroxipiridina en 1250 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se añaden en porciones con 53 g (469 mmol) de terc-butolato de potasio. Se agita posteriormente durante 1 hora antes de añadir 72,4 g (391 mmol) del compuesto del ejemplo 27A. Después de terminada la adición, se calienta durante 3 h a 80 °C. A continuación, se deja enfriar y se agita posteriormente durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. Se enfría después la solución de reacción a 15 °C y se lleva a pH 3 cuidadosamente a esta temperatura con ácido clorhídrico 1 N. Se añaden 4 l de agua y se extrae tres veces con 2 l de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después, se concentra a vacío hasta sequedad y se añade terc-butilmetiléter para la cristalización. Se separan por filtración los cristales y se secan a vacío. Se obtienen 94 g (71 % d.t.) del producto deseado.

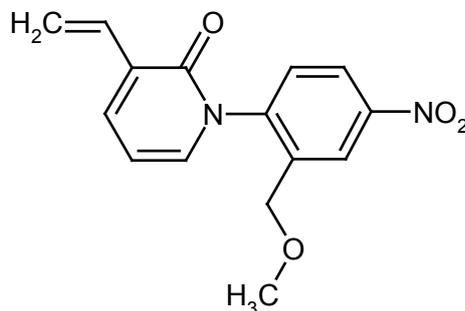
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,37 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 6,35 (t, 1H), 4,3 (c, 2H), 3,3 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,88 min

EM (ESIpos): m/z = 339 (M+H^+) $^+$.

Ejemplo 29A

1-[2-(Metoximetil)-4-nitrofenil]-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 94 g (277 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 1,2 l de dioxano anhidro y se añaden 8 g (6,9 mmol) de tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se añaden lentamente a temperatura ambiente 105 g (333 mmol) de tributilvinilestano y después de terminada la adición, se calienta a reflujo durante 21 h. Se deja enfriar y se filtra la solución de reacción a través de tierra de diatomeas. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se concentran los filtrados orgánicos combinados a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo restante con diclorometano y se dispone en tierra de diatomeas. Se purifica por cromatografía en 1,2 kg de gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 23 g (29 % d.t.) del producto deseado.

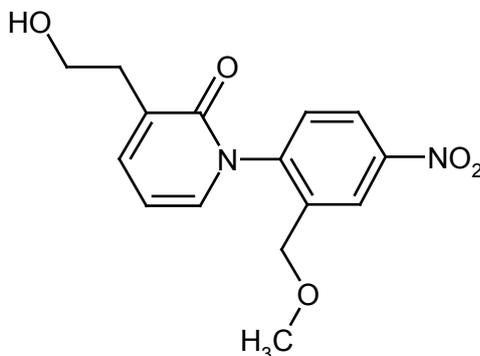
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,36 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,07$ min

EM (ESIpos): $m/z = 387$ ($M+H^+$)⁺.

5 **Ejemplo 30A**

3-(2-Hidroxietil)-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



10 Se disuelven 23 g (80 mmol) del compuesto del ejemplo 29A en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría a 5 °C. Durante 15 min, se añaden 21 g (176 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Se separa la refrigeración y se agita posteriormente 2 h adicionales a temperatura ambiente. Después, se enfría de nuevo a 5 °C y se añaden 400 ml de lejía de sosa 1 N. Después de terminada la adición, se añaden en porciones a esta temperatura 81 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 30 %. Después de diluir con 500 ml de acetato de etilo, se lava hasta la desaparición del peróxido con 32 ml de solución de hidrogenosulfito de sodio al 40 %. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío hasta sequedad después de filtrar. Se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 20 g (77 % d.t.) del producto deseado.

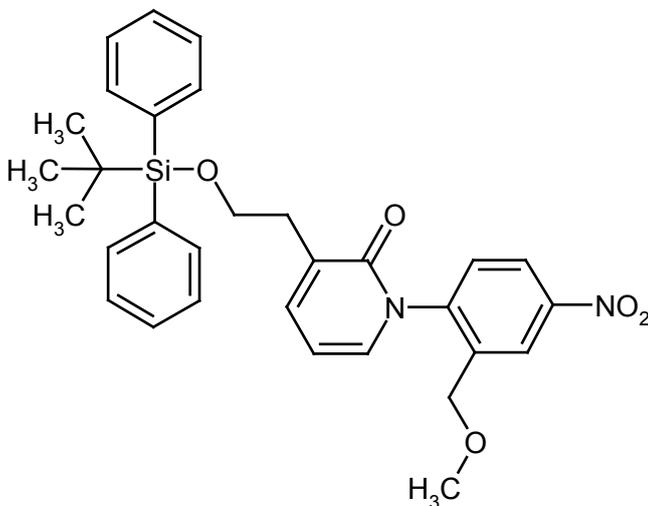
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,36 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,62 (t, 2H).

20 CL-EM (procedimiento 8): $T_R = 1,60$ min

EM (ESIpos): $m/z = 305$ ($M+H^+$)⁺.

25 **Ejemplo 31A**

3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



35 Se disuelven 20 g (65 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 75 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y se añaden primero con refrigeración 5,3 g (78 mmol) de imidazol y después en porciones durante 3 min 19 g (72 mmol) de terc-butildifenilclorosilano. Se separa la refrigeración y se agita durante 19 h adicionales a temperatura ambiente. Se diluye la solución de reacción con acetato de etilo y se lava tres veces con agua y dos veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. Se añade al residuo terc-butilmetiléter, se separan por filtración los cristales obtenidos y se secan a vacío. Se

obtienen 39 g (90 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,65-7,35 (m, 13H), 6,35 (t, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

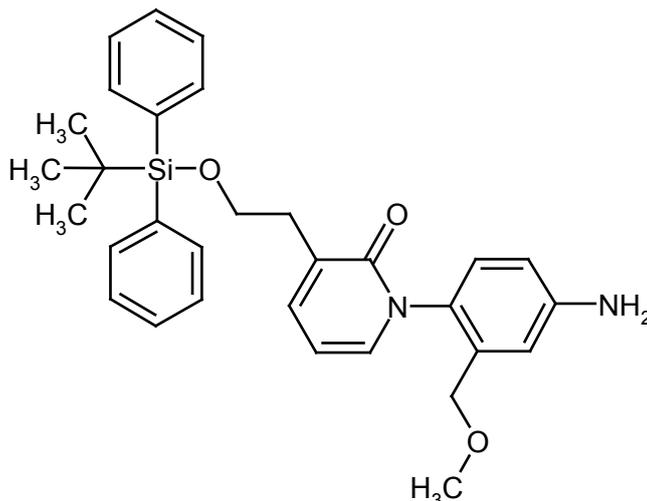
5

CL-EM (procedimiento 8): T_R = 4,59 min

EM (ESIpos): m/z = 543 ($M+H^+$) $^+$.

10 **Ejemplo 32A**

1-[4-Amino-2-(metoximetil)fenil]-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona



15

Se disuelven 25 g (48 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de etanol. Se añaden 18 g (286 mmol) de formiato de amonio y 1 g de paladio sobre carbón y se calienta a reflujo durante 45 min. Después, se deja enfriar y se filtra la solución de reacción por gel de sílice. Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 25 g (100 % d.t.) del producto deseado.

20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 7,65-7,20 (m, 12H), 6,79 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,46-5,25 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).

25

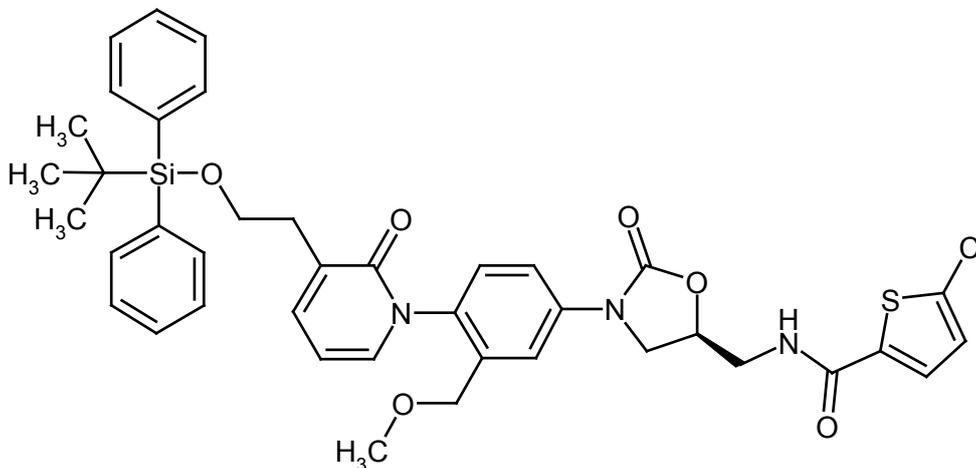
CL-EM (procedimiento 6): T_R = 3,22 min

25

EM (ESIpos): m/z = 513 ($M+H^+$) $^+$.

Ejemplo 33A

30 *N*-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(metoxi-metil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



35 Se disuelven 25 g (47 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 500 ml de acetonitrilo anhidro y se añaden 15 g (61 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 16 g (71 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 5 h a

temperatura ambiente antes de añadir de nuevo 1 g (4,1 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Después de 21 h, se añaden 15,3 g (95 mmol) de carbonildiimidazol y 116 mg (0,65 mmol) de dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 3,5 h. Después, se separa el disolvente a vacío y se recoge el residuo en 800 ml de acetato de etilo. Se lava la solución con agua, así como dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentra a vacío. Se separa el residuo en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 26,5 g (72 % d.t.) del producto deseado.

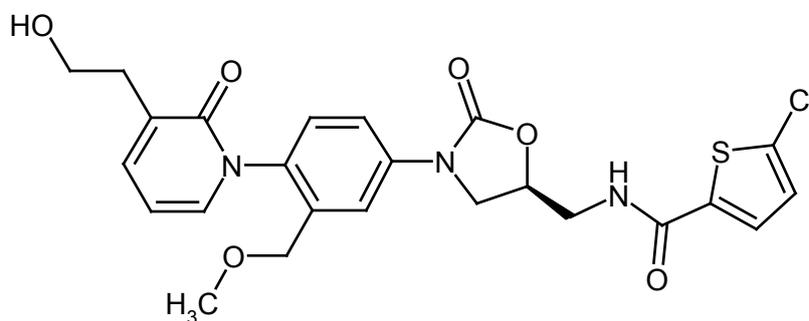
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 9,00 (t, 1H), 7,73-7,35 (m, 15H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,28-3,80 (m, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 3,39 min

EM (ESIpos): m/z = 756 ($M+H^+$) $^+$.

Ejemplo 34A

N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(metoxi-metil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofeno-2-carboxamida



A 27 g (34 mmol) del compuesto del ejemplo 33A se añaden con refrigeración con hielo 135 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Se agita adicionalmente durante 45 min a esta temperatura. Se lleva a pH 7 con refrigeración con hielo con lejía de sosa 1 N y se extrae varias veces la solución fría con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora a vacío hasta sequedad y se purifica por cromatografía el residuo con un gradiente de diclorometano y metanol en gel de sílice. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 16,4 g (89 % d.t.) del producto deseado.

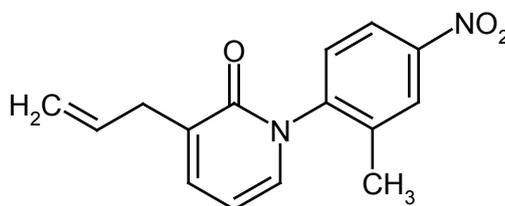
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,27-4,08 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,60 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,96 min

EM (ESIpos): m/z = 518 ($M+H^+$) $^+$.

Ejemplo 35A

3-Alil-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disponen en un matraz calentado 1,50 g (4,85 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 1,44 g (9,46 mmol) de fluoruro de cesio y 0,56 g (0,48 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 30 ml de THF desgasificado. Se añade gota a gota una solución de 2,04 g (12,1 mmol) de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en 5 ml de THF desgasificado y se calienta a reflujo durante una noche. Después, se diluye con diclorometano y se añade agua. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y se obtienen 1,18 g (62 % d.t.) del compuesto del título.

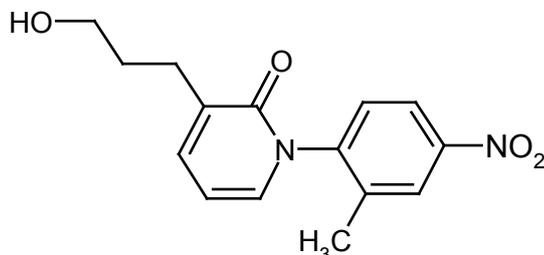
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,31 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,96 (dddd, 1H), 5,16-5,06 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,15 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,05$ min.

EM (ESIpos, m/z): 271 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 36A**

3-(3-Hidroxipropil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



10 Se añaden gota a gota a 0 °C lentamente 18,5 ml (9,25 mmol) de una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en THF a 1,00 g (3,70 mmol) del compuesto del ejemplo 35A en 4 ml de THF. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se enfría de nuevo a 0 °C y se añaden gota a gota 18,5 ml (18,5 mmol) de una solución de hidróxido de sodio 1 M en agua. Se agita durante 30 min adicionales a 0 °C y se añaden después 3,24 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % de modo que la temperatura no supere los 30 °C. Se deja agitar durante 30 min con refrigeración con hielo y se mezcla después con acetato de etilo, así como a continuación con 11 g (40 mmol) de solución de hidrogenosulfato de sodio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y después se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:4). Se obtienen 1,03 g (83 % d.t.) del producto deseado.

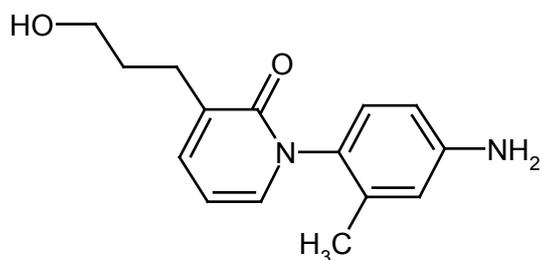
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): $\delta = 8,31$ (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,66-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,46-3,38 (c, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H).

20 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,51$ min.

EM (DCI, m/z) = 289 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 37A**

30 1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(3-hidroxipropil)piridin-2(1H)-ona



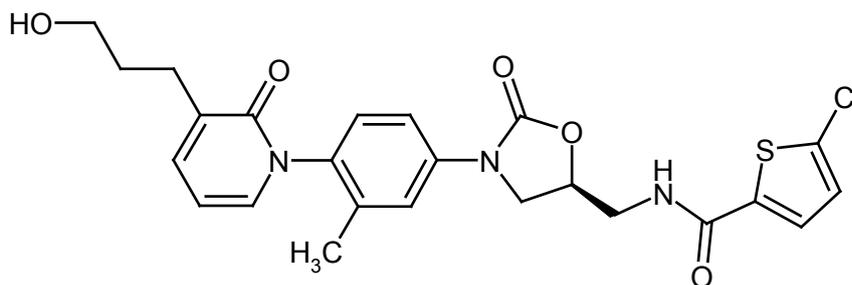
35 Se disuelven 475 mg (1,65 mmol) del compuesto del ejemplo 36A en 48 ml de THF. Después, se añaden 50 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra, se lava posteriormente tres veces con THF y se libera el filtrado de disolvente. Se vuelve a hacer reaccionar el producto de reacción sin purificación adicional.

40 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 2,82$ min.

EM (DCI, m/z): 259 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 38A**

5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-(3-hidroxipropil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tíofeno-2-carboxamida



Se disuelven 580 mg (2,24 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 12,7 ml de acetonitrilo anhidro y se añaden 538 mg (2,47 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 751 mg (3,37 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 3,5 h a temperatura ambiente. Después, se añaden 437 mg (2,69 mmol) de carbonildiimidazol y 27 mg (0,23 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 18 h. A continuación, se añade a 100 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 175 mg (16 % d.t.) del producto deseado.

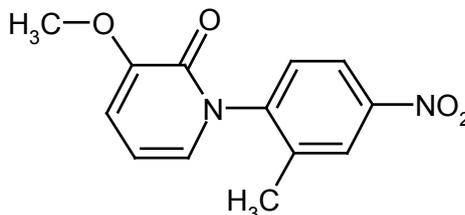
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,42 (ddd, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,67 (ddd, 2H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 3,92 min

EM (DCI, m/z) = 502 (M+H) $^+$.

Ejemplo 39A

3-Metoxi-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 28,5 g (228 mol) de 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en 850 ml de dimetilsulfóxido y se añaden a TA 31 g (273 mmol) de terc-butolato de potasio. Se agita la suspensión durante 30 min a TA, antes de añadir 35 g (228 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzono y se calienta la solución de reacción durante 20 h a 80 °C. Después, se diluye cuidadosamente con 1 l de agua y se lleva a pH 1-2 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la solución varias veces con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a vacío. Se lava el sólido obtenido con un poco de terc-butilmetiléter, se separa por filtración y se seca a vacío. Se obtienen 42,8 g (72 % d.t.) del compuesto deseado.

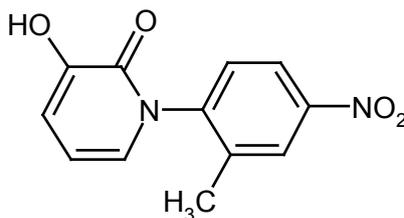
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,32 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 261 (M+H) $^+$

Ejemplo 40A

3-Hidroxi-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 23,3 g (90 mmol) del ejemplo 39A en 730 ml de diclorometano anhidro y se enfría a 0 °C. Durante 10 minutos, se añaden gota a gota 224 ml (224 mmol) de una solución 1 N de tribromuro de boro, antes de agitar 1,5 h

adicionales a esta temperatura. Se añaden a la preparación 200 ml de agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se separan por filtración. Se separa el disolvente a vacío, se lava el sólido obtenido con terc-butilmetiléter y se separa por filtración. Se obtienen 20,1 g (91 % d.t.) del compuesto deseado.

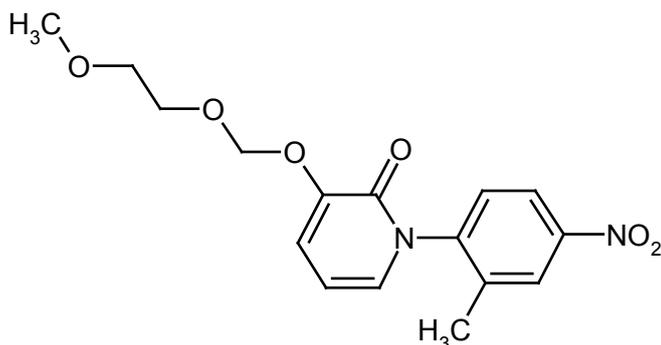
5 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): $\delta = 9,50$ (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 2,25 (s, 3H).

10 CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,45$ min

EM (ESIpos): $m/z = 246$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 41A

15 3-[(2-Metoxietoxi)metoxi]-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



20 Se disuelven 10,0 g (41 mmol) del ejemplo 40A en diclorometano anhidro y se añaden 13,6 g (89 mmol) de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno. Se añaden a esta solución a 25 °C lentamente y en porciones 8,6 g (69 mmol) de 1-(clorometoxi)-2-metoxietano. Después de 1 hora adicional, se filtra la solución por gel de sílice y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtienen 20,1 g (91 % d.t.) del compuesto deseado.

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): $\delta = 8,32$ (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,3 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

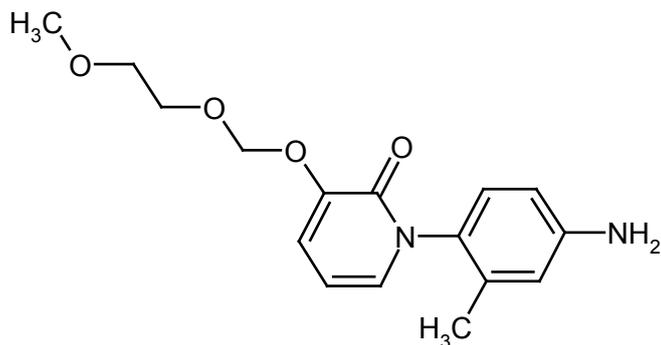
CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,79$ min

EM (ESIpos): $m/z = 335$ (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 42A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



35

40 Se disuelven 12 g (36 mmol) del ejemplo 41A en 1,2 l de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y etanol y se añaden 0,1 equivalentes de paladio sobre carbón y con 11,3 g (180 mmol) de formiato de amonio. Se calienta a 80 °C durante 2 horas. Se deja enfriar, se filtra a través de gel de sílice y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 10,6 g (88 % d.t.) del compuesto deseado.

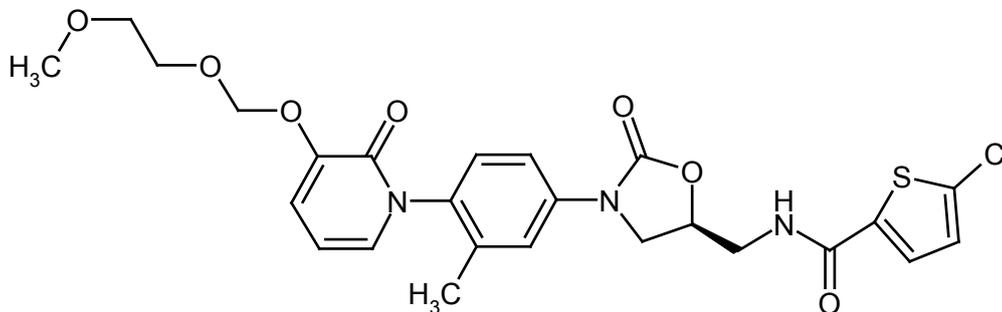
45 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): $\delta = 7,12$ -7,05 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,51-6,42 (m, 2H), 6,17 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,10$ min

EM (ESIpos): $m/z = 305$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 43A

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[3-[(2-metoxietoxi)metoxi]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metil-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 9,2 g (30 mmol) del ejemplo 42A en 580 ml de acetonitrilo y se enfrían a 0 °C. Se añaden a esta temperatura 7,3 g (34 mmol) del ejemplo 1A y después se agita durante 10 minutos adicionales. Se añaden 10,2 g (46 mmol) de perclorato de magnesio, se retira la refrigeración y se agita posteriormente durante 17 h adicionales. Después, se añaden 14,8 g (91 mmol) de carbonildiimidazol y 0,37 g (3 mmol) de *N,N*-4-dimetilaminopiridina y se calienta a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar, se agita durante 16 h adicionales a TA y después se evapora a vacío hasta sequedad. Se mezcla el residuo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y se agita vigorosamente. Después de 15 min, se separan las fases, se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se combinan las fases orgánicas. Después de lavar con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtienen 17,2 g (95 % d.t.) del compuesto deseado.

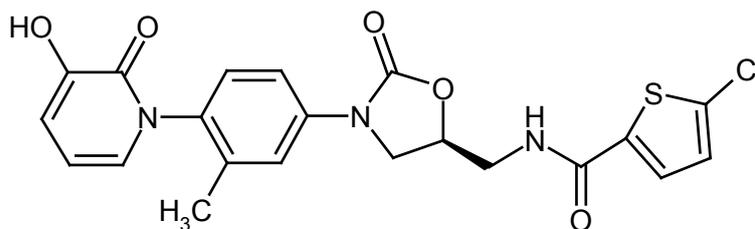
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 3H), 3,52-3,25 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,91 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 2,13 min

EM (ESIpos): *m/z* = 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 44A

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 18 g (33 mmol) del ejemplo 43A en 50 ml de ácido trifluoroacético y se agita posteriormente durante 3 h antes de evaporar a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo (22,3 g) en porciones de 2 g cada una en 8,5 ml de dimetilsulfóxido cada vez y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto, se liberan de acetonitrilo y se separan por filtración los cristales generados. Se extrae el filtrado con acetato de etilo, se combinan las fases de acetato de etilo y se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan y se evaporan a vacío. Se combina el residuo con los cristales y se seca a vacío. Se obtienen 9,95 g (65 % d.t.) del compuesto deseado.

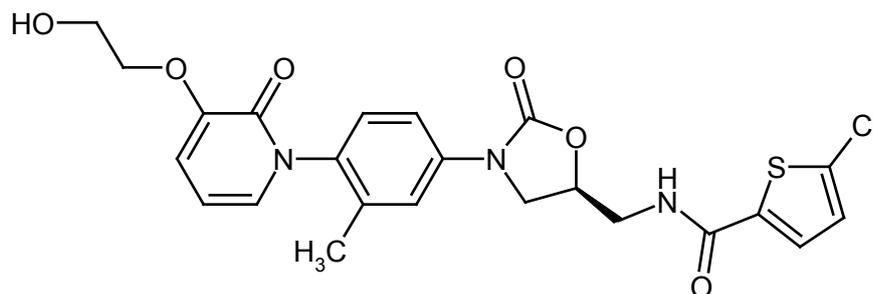
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): δ = 9,2 (s a, 1H), 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,04 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4) T_R = 2,09 min

EM (ESIpos): *m/z* = 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 45A

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[3-(2-hidroxietoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 2,0 g (4,35 mmol) del ejemplo 44A en 9 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra, se añaden 3,6 g (26,1 mmol) de carbonato de potasio y se agita posteriormente durante 30 min. Se diluye con 3 ml adicionales de *N,N*-dimetilformamida anhidra, se añaden 3,1 g (13,05 mmol) de (2-brometoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano y se calienta a 60 °C durante 7 h. Se deja enfriar, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Se obtienen 1,17 g (53 % d.t.) del compuesto deseado.

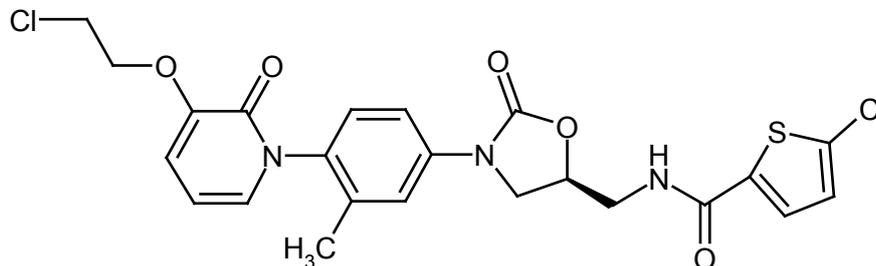
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,0 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 1,93 min

EM (ESIpos): m/z = 504 (M+H) $^+$.

Ejemplo 46A

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 4,5 g (7,5 mmol) del ejemplo 44A y 1,4 g (9,8 mmol) de bromuro de 2-cloroetilo en 45 ml de *N,N*-dimetilformamida absoluta y se añaden 3,1 g (22,6 mmol) de carbonato de potasio. Se distribuye la reacción en tres viales de reacción y se agita a 80 °C durante 40 minutos en microondas (300 W). Se añaden a los viales de reacción enfriados en tres porciones en total 1,4 g (9,8 mmol) de bromuro de 2-cloroetilo y se agita durante 60 minutos adicionales a 80 °C en microondas (300 W). Se añade agua a la reacción, se extrae con diclorometano y se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio la fase de diclorometano, se separa por filtración el secante y se separa por destilación el disolvente en rotavapor. Después, se purifica por cromatografía el residuo sobre gel de sílice 60 con la fase móvil diclorometano/acetonitrilo 10/1 y se aclara con diclorometano/metanol 10/1. Se concentran las fracciones que contienen producto hasta sequedad. Después de purificación fina por HPLC-FI preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua, se obtienen 1,4 g de producto (35 % d.t.).

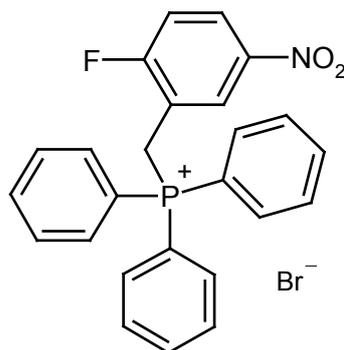
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,31 min, 2,36 min

EM (ESIpos): m/z = 522 (M+H) $^+$.

Ejemplo 47A

Bromuro de (2-fluoro-5-nitrobencil)(trifenil)fosfonio

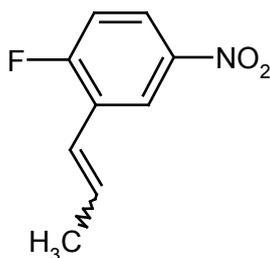


5 Se disuelven 20 g (85,5 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 250 ml de tolueno anhidro y se añaden 22,4 g (85,5 mmol) de trifenilfosfina. Se calienta a reflujo la solución durante 16 h, separándose un sedimento. Se deja enfriar y se separa el sedimento por filtración. Después de lavar con dietiléter, se seca a vacío. Se obtienen 39 g (92 % d.t.) del producto deseado.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,30-8,23 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,81-7,70 (m, 12H), 7,45 (t, 1H), 5,32 (d, 2H).

10 **Ejemplo 48A**

1-Fluoro-4-nitro-2-[prop-1-en-1-il]benceno



15 Se añaden gota a gota a 10 °C 5,99 g (32,7 mmol) de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio a una solución de 13,5 g (27,3 mmol) del compuesto del ejemplo 47A en 145 ml de dioxano. Se agita durante 1 h a esta temperatura. Después, se añade una solución de 2,40 g (54,5 mmol) de acetaldehído en 5 ml de dioxano y se agita la reacción durante 1 h a TA. A continuación, se añaden 400 ml de agua, se extrae tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y la posterior filtración, se separa el disolvente a vacío. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 40:1). Se obtienen 5,2 g (100 % d.t.) del producto deseado en forma de mezcla de isómeros E/Z.

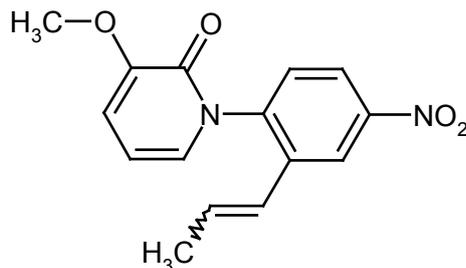
25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ = 8,47-8,05 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 1H), 6,70-6,05 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 3H).

30 CG-EM (procedimiento 10): T_R = 2,64 y 2,70 min

EM (ESIpos): m/z = 181 ($M+H^+$) $^+$.

35 **Ejemplo 49A**

35 3-Metoxi-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-il]fenil}piridin-2(1H)-ona



40 Se disuelven 14,0 g (111,9 mmol) de 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en 350 ml de dimetilsulfóxido, añaden 15,4 g (134,3 mmol) de terc-butolato de potasio y se agita posteriormente la suspensión durante 30 minutos a temperatura

ambiente. Se añaden a la mezcla de reacción 20,2 g (111,9 mmol) del ejemplo 48A. Se calienta a 80 °C y se agita posteriormente durante 12 horas a esta temperatura. Se ajusta a pH 3 la reacción con 150 ml de ácido clorhídrico 1 N con refrigeración suave, se diluye con 800 ml de agua, se extrae con diclorometano y se lava consecutivamente la fase orgánica con agua y solución saturada de cloruro de sodio. A continuación, se seca la fase de diclorometano sobre sulfato de sodio, se separa por filtración el secante y se separa totalmente el disolvente en rotavapor. A partir del residuo, se obtienen después de recristalización con terc-butilmetiléter 17,9 g de producto (45 % d.t.).

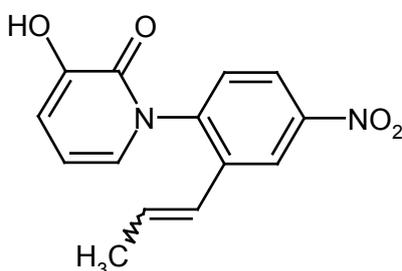
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,50 (d, 0,75H), 8,17 (dd, 0,25H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,17 (d, 0,25H), 7,57 (d, 0,75H), 7,09 (dd, 1H), 6,96 (dd, 0,75H), 6,91 (d, 0,25H), 6,59 (m, 0,75H), 6,35-6,23 (m, 1H), 6,09-5,85 (m, 1,25H), 3,78 (s, 2,25H), 3,75 (s, 0,75H), 1,81 (dd, 2,25H), 1,73 (dd, 0,75H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 2,75 min, 2,79 min

EM (ESIpos): m/z = 273 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50A

3-Hidroxi-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-il]fenil}piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 17,8 g (50,6 mmol) del ejemplo 49A en 300 ml de diclorometano. Se añaden gota a gota a la solución enfriada con hielo 31,7 g (126,5 mmol) tribromuro de boro disueltos en 100 ml de diclorometano, y se agita posteriormente durante 1,5 horas a 0 °C. Se añade hielo a la reacción con agitación. Después, se diluye con agua y a continuación se extrae varias veces con diclorometano/metanol 10/1 y cloroformo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se separan por filtración y se separa por destilación el disolvente en rotavapor. A partir del residuo, se obtienen después de recristalización con terc-butilmetiléter/diclorometano (10/1) 9,4 g de producto (67 % d.t.).

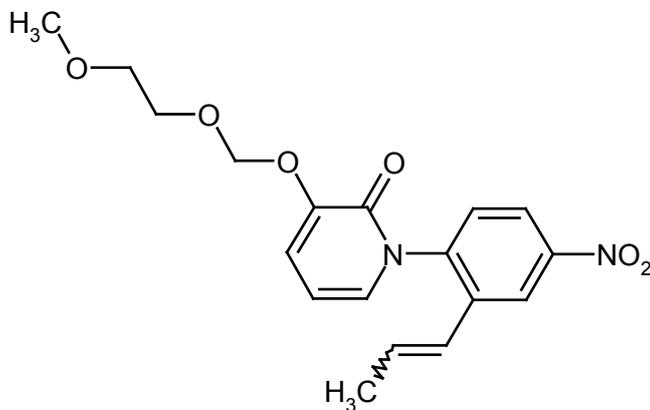
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,43 (s a, 1H), 8,50 (d, 0,75H), 8,27 (dd, 0,25H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,19 (d, 0,25H), 7,59 (d, 0,75H), 6,99 (dd, 1H), 6,85 (d, 0,75H), 6,81 (d, 0,25H), 6,58 (m, 0,75H), 6,31-6,19 (m, 1H), 6,11-5,85 (m, 1,25H), 1,81 (dd, 2,25H), 1,73 (dd, 0,75H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,78 min

EM (ESIpos): m/z = 287 (M+H) $^+$.

Ejemplo 51A

3-[(2-Metoxietoxi)metoxi]-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-il]fenil}piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 15,0 g (48,9 mmol) del ejemplo 50A en 700 ml de diclorometano y se añaden 16,4 g (107 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Se añade gota a gota a la mezcla enfriada con agua una solución de 100 ml de diclorometano y 10,4 g (83,2 mmol) de 1-(clorometoxi)-2-metoxietano y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se dispone la solución de reacción directamente en gel de sílice 60 y se purifica por cromatografía con un gradiente de fase móvil de ciclohexano y acetato de etilo (2/1 \rightarrow 1/2). Se obtienen 9,6 g (43 % d.t.) de producto.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 8,50 (d, 0,5H), 8,27 (dd, 0,5H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,19 (d, 0,5H), 7,59 (d, 0,5H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,58 (m, 0,5H), 6,85-6,25 (m, 1H), 6,60-5,85 (m, 1,5H), 5,28 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,80 (dd, 1,5H), 1,72 (dd, 1,5H).

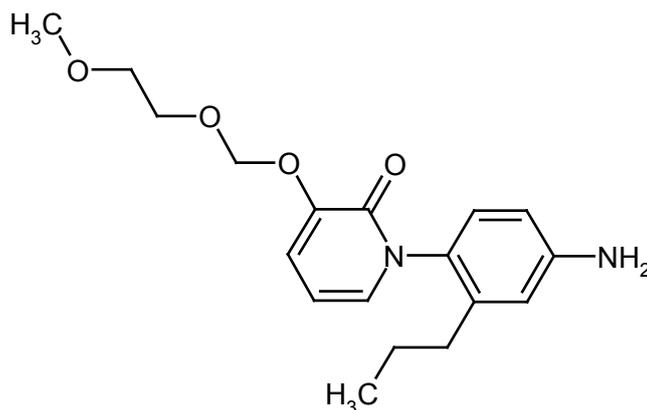
5

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,09$ min

EM (ESIpos): $m/z = 361$ (M+H) $^+$.

10 **Ejemplo 52A**

1-(4-Amino-2-propilfenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



15

Se disuelven 2,9 g (7,0 mmol) del ejemplo 51A en una mezcla de 56 ml de acetato de etilo y 35 ml de etanol y se añaden consecutivamente 2,2 g (35,0 mmol) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10 %. Se agita la reacción durante 2 horas a 80 °C. Para el procesamiento, se filtra la suspensión enfriada por gel de sílice 60, se lava con etanol y se concentra el filtrado en rotavapor hasta sequedad. Se disuelve el residuo con una mezcla de 56 ml de acetato de etilo y 35 ml de etanol y con 2,2 g (35,0 mmol) de formiato de amonio, así como con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10 %. A un tiempo de reacción de 24 horas y una temperatura de 80 °C, se reduce totalmente el reactante. Se filtra otra vez la suspensión enfriada por gel de sílice 60, se eluye con etanol y se separa totalmente el disolvente en rotavapor. Se obtienen 3,0 g de producto bruto.

20

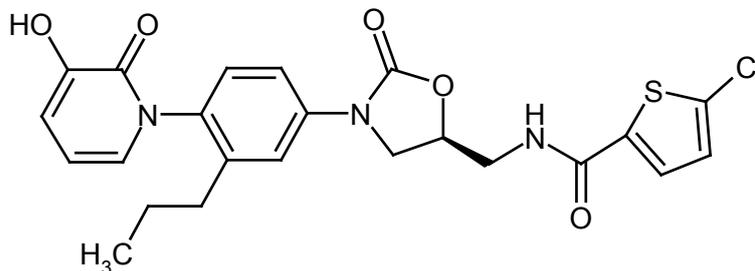
25 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,73$ min, 1,81 min

EM (ESIpos): $m/z = 333$ (M+H) $^+$.

30 **Ejemplo 53A**

30

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



35

Se disuelven 3,0 g (9,0 mmol) del ejemplo 52A en 125 ml de acetonitrilo. Se añaden a la solución enfriada con hielo 2,6 g (9,9 mmol) del ejemplo 1A, se agita durante 10 minutos y a continuación se añaden en porciones 3,0 g (13,5 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se añaden después 4,4 g (27,1 mmol) de 1,1-carbodiimidazol y 0,1 g (0,9 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Después de 4 horas a 60 °C, se filtra la suspensión, se lava el residuo de filtrado con acetonitrilo y se concentra el filtrado en rotavapor hasta sequedad. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se extrae con 50 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrae la fase ácida acuosa varias veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio. A continuación, se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se separa por filtración el secante y se separa totalmente el disolvente en rotavapor. Después de purificación fina mediante HPLC-FI preparativa con un gradiente de acetonitrilo/agua, se obtienen 1,1 g (19 % d.t.) de producto.

40

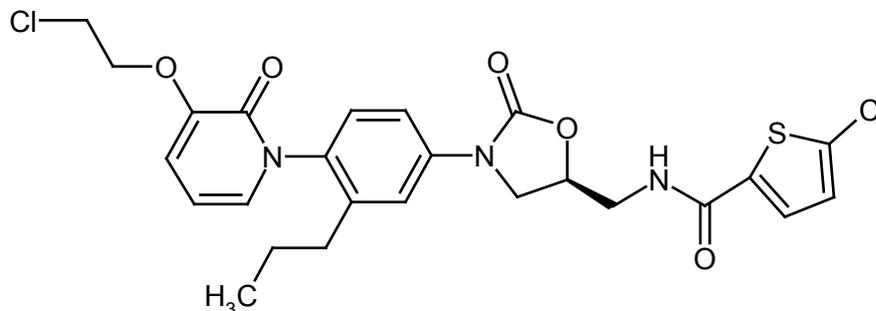
45

CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 3,26$ min

EM (ESIpos): $m/z = 488$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 54A

5 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[3-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



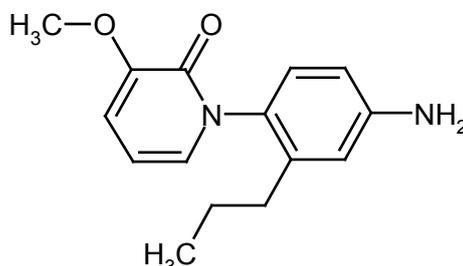
10 Se disuelven 241 mg (0,50 mmol) del ejemplo 53A y 270 mg (1,4 mmol) de 1-cloro-2-yodoetano en 9 ml de *N,N*-dimetilformamida y se añaden 131 mg (0,90 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la reacción durante 4 horas a 60 °C. Para el procesamiento, se añade a la suspensión agua y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica separada consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre cloruro de sodio, se separa por filtración el secante y se retira totalmente el disolvente en rotavapor. Después del secado del residuo a vacío, se obtienen 30 mg (12 % d.t.) de producto.

15 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,36$ min

EM (ESIpos): $m/z = 550$ (M+H)⁺.

Ejemplo 55A

20 1-(4-Amino-2-propilfenil)-3-metoxipiridin-2(1*H*)-ona



25 Se disuelven 27,0 g (87,7 mmol) del ejemplo 49A en 702 ml de acetato de etilo y 441 ml de etanol, se añaden 16,6 g (263 mmol) de formiato de amonio y 0,093 g (0,09 mmol) de paladio/carbono (al 10 %) y se agita durante 16 h a 80 °C. Debido a la reacción incompleta, se añaden 5,5 g (87 mmol) de formiato de amonio y 0,03 g (0,03 mmol) de paladio/carbono (al 10 %). Después de 16 h adicionales de agitación a 80 °C, se añaden de nuevo estas cantidades y se agita durante 16 h a 80 °C. Para el procesamiento, se lleva la solución de reacción a temperatura ambiente y se dispone en una frita de gel de sílice. Se lava posteriormente con etanol, se concentra el filtrado a vacío y se purifica por cromatografía el residuo por gel de sílice 60 con un gradiente de diclorometano y metanol (100/1 → 30/1). Se obtienen 17,3 g de producto, que sin embargo no contiene señales en el espectro de RMN de ¹H del producto intermedio que contiene doble enlace. Se disuelve por tanto el material impurificado en 360 ml de acetato de etilo y 226 ml de etanol, se añaden 12,8 g (202 mmol) de formiato de amonio y 0,072 g (0,07 mmol) de paladio/carbono (al 10 %) y se agita durante 36 h a 80 °C. Después de enfriar, se filtra a través de una frita de gel de sílice, se lava posteriormente con etanol y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía el residuo por gel de sílice 60 con un gradiente de diclorometano y metanol (100/1 → 10/1). Se obtienen 8,35g de producto (47 % d.t.).

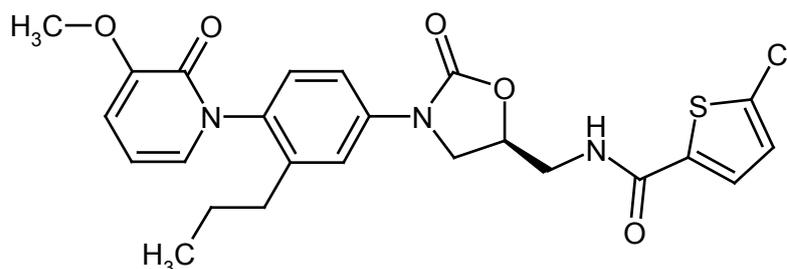
40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 6,97 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,15 (t, 1H), 5,22 (s, 2H) 3,71 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 0,76 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,53$ min

45 EM (ESIpos): $m/z = 259$ (M+H)⁺.

Ejemplo 56A

50 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelve 1,00 g (3,87 mmol) del ejemplo 55A en 23,5 ml de acetonitrilo anhidro y se añaden 926 mg (4,26 mmol) del ejemplo 1A y 1,30 g (5,81 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 3,5 h a temperatura ambiente. Después, se añaden 1,57 g (9,68 mmol) de carbonildiimidazol y 47 mg (0,38 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, se agita durante 4 h a 60 °C y después durante 18 h a TA. A continuación, se diluye con 300 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo y se extrae la fase acuosa dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentran a vacío y se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). Se obtienen 1,81 g (92 % d.t.) del producto deseado.

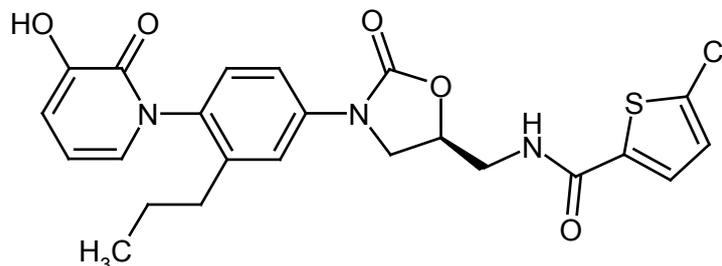
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,19 min

EM (ESI pos, m/z) = 502 (M+H) $^+$.

Ejemplo 57A

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 1,79 g (3,56 mmol) del ejemplo 56A en 104 ml de diclorometano anhidro y se enfrían a -78 °C. Se añaden gota a gota a esta temperatura 28,5 ml (28,5 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano de modo que la temperatura no supere los -65 °C. Se agita durante 2 h a -78 °C y después durante 1 h a TA, antes de añadir cuidadosamente a 200 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a vacío hasta sequedad. Se obtienen 1,75 g (97 % d.t.) del compuesto deseado.

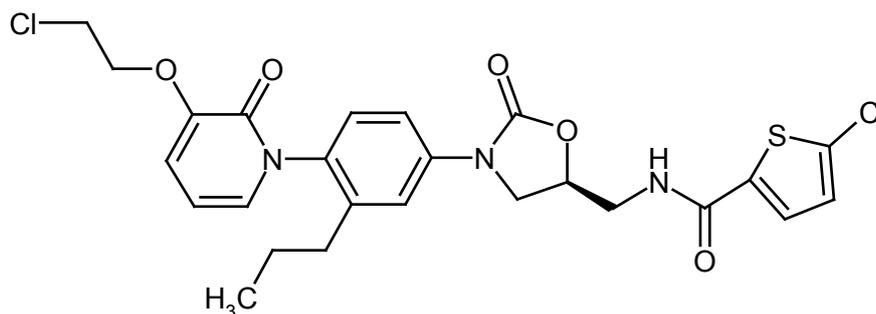
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 9,21 (s, 1H), 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,19 (dd, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,62 (dd, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,21 min

EM (DCI): m/z = 488 (M+H) $^+$.

Ejemplo 58A

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-[4-[3-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 1,70 g (3,48 mmol) del ejemplo 57A y 2,49 g (17,4 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano en 55 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Se añaden a la solución 2,27 g (6,96 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 2 horas a 60 °C. Después, se añaden 500 ml de agua, 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y 200 ml de terc-butilmetiléter y 200 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Se lavan consecutivamente las fases orgánicas combinadas con lejía de sosa 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secan sobre sulfato de sodio, se separa por filtración el secante y se separa completamente el disolvente en rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 40:1). Se obtienen 1,78 g (85 % d.t.) del producto deseado.

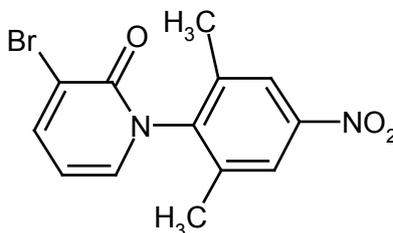
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,29-7,13 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,61 (dd, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,44 min

EM (ESIpos): m/z = 550 (M+H) $^+$.

Ejemplo 59A

3-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,81 g (16,1 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona (O. S. Tee, M. Pavent, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4142-4146) en 100 ml de DMF. Se enfría a 0 °C y se añaden 2,71 g (24,2 mmol) de terc-butilato de potasio. Se retira el baño de hielo y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 3,00 g (17,7 mmol) de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenzoceno y se agita durante 18 h a 80 °C y durante 36 h a 100 °C y durante 18 h a 120 °C. Después, se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 2,04 g (38 % d.t.) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,19 (s, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,43 (t, 1H), 2,11 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T_R = 4,13 min.

EM (ESIpos, m/z): 323 (M+H) $^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 150 g (750 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona (O. S. Tee, M. Pavent, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4142-4146) y 207 g (1,50 mol) de carbonato de potasio en 2,9 l de dimetilsulfóxido y se calientan a 120 °C. Se añade gota a gota a esta temperatura una solución de 317 g (750 mmol) de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenzoceno en 700 ml de dimetilsulfóxido durante 60 min y se agita durante 3,5 h a 120 °C. Después de enfriar, se introduce agitando la solución de reacción en una mezcla de agua/ácido clorhídrico. Se extrae con acetato de etilo, se separan las fases y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas a continuación con agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a vacío, se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano, después acetato de etilo/diclorometano 1:20). Se combinan las fracciones que contienen producto, se separan los disolventes y se agita el residuo en dietiléter. Se obtienen 112 g (46 % d.t.) del compuesto deseado.

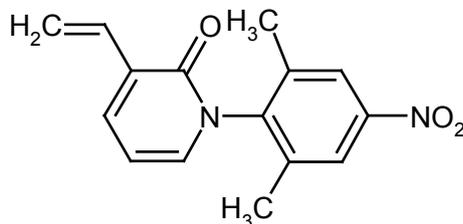
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,19 (s, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,43 (t, 1H), 2,11 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 13): $T_R = 1,59$ min.

EM (ESIpos, m/z): 323 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 60A**

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



10 Se disuelven 2,00 g (6,19 mmol) del compuesto del ejemplo 59A en 31 ml de dioxano anhidro, se añaden 2,36 g (7,42 mmol) de tributilestaño y 143 mg (0,124 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se agita durante 5 h a 100 °C. Se deja enfriar y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava posteriormente tres veces con acetato de etilo y se concentran los filtrados combinados a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 846 mg (51 % d.t.) del producto deseado.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): $\delta = 8,17$ (s, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 2,10 (s, 6H).

20 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,25$ min

EM (ESIpos): $m/z = 271$ (M+H)⁺.

Síntesis alternativa:

25 Se disuelven 132 g (408 mmol) del compuesto del ejemplo 59A (síntesis alternativa) en 1,27 l de dioxano anhidro, se añaden 136 g (428 mmol) de tributilvinilestaño y 9,44 g (8,17 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se agita durante 4 h a 100 °C. Se deja enfriar y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en diclorometano y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 9:1, después 8:2, después 7:3). Se combinan las fracciones que contienen producto, se separan los disolventes y se agita el residuo en éter de petróleo/dietiléter (10:1). Se obtienen 83 g (75 % d.t.) del producto deseado.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): $\delta = 8,17$ (s, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 2,10 (s, 6H).

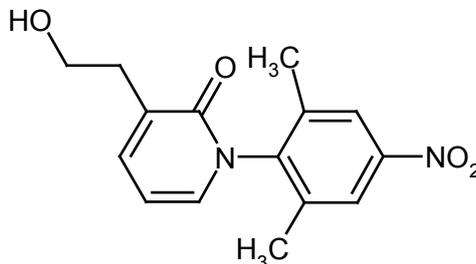
35 HPLC (procedimiento 13): $T_R = 1,70$ min

EM (ESIpos): $m/z = 271$ (M+H)⁺.

40

Ejemplo 61A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona



45 Se añade a 800 mg (2,96 mmol) del compuesto del ejemplo 60A con refrigeración con hielo una solución de 902 mg (7,40 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 14,8 ml de tetrahidrofurano. Se agita posteriormente durante 3 h a temperatura ambiente, después se enfría a 0 °C y se añade una solución acuosa de 591 mg (14,8 mmol) de hidróxido de sodio durante 15 min. Se añaden 2,60 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % de modo que la temperatura no supere los 30 °C. Después de terminada la adición, se agita posteriormente durante 30 min a 0 °C. Se añade a la mezcla de reacción con refrigeración con hielo una solución de 8,73 g (32,6 mol) de hidrogenosulfito de sodio en 12 ml de agua. Se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 765 mg (89 % d.t.)

del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,15 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,08 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T_R = 3,59 min

EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H) $^+$

Síntesis alternativa:

Se añaden 70,7 g (262 mmol) del compuesto del ejemplo 60A (síntesis alternativa) con refrigeración con hielo 1,15 l (575 mmol) de una solución 0,5 N de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano de modo que la temperatura interna ascienda a entre 10-15 °C. Después, se calienta a TA y se agita posteriormente durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se enfría y se añaden a 0-5 °C con 653 ml (1,31 mol) de una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio. Se agita un poco posteriormente y después se añaden 296 g (2,51 mol) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % de modo que la temperatura no supere los 30 °C y no baje de 25 °C. Después de terminada la adición, se agita posteriormente durante 30 min. Se añade a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa de hidrogenosulfato de sodio. Se separa la fase orgánica y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en diclorometano y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2, después acetato de etilo). Se obtienen 66,5 g (88 % d.t.) del producto deseado.

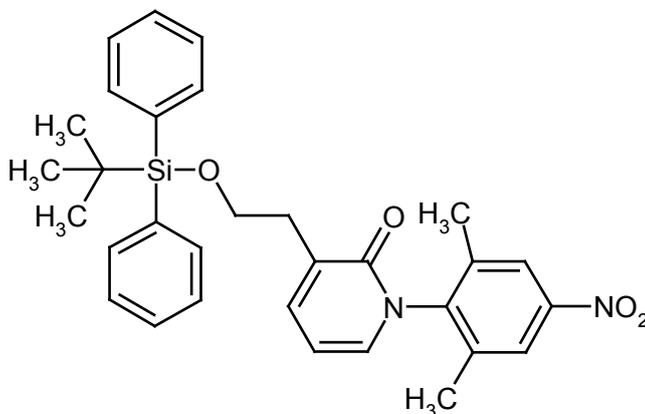
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): δ = 8,07 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 6,98 (ddd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,88 (ddd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 2,89 (dd, 2H), 2,19 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 14): T_R = 0,83 min

EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H) $^+$.

Ejemplo 62A

3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 760 mg (2,64 mmol) del compuesto del ejemplo 61A y 0,55 ml (3,9 mmol) de trietilamina en 7 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra. Se añaden 16 mg (0,13 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 1,09 g (3,95 mmol) de terc-butyl(cloro)difenilsilano y se agita durante 2 h a TA. Después, se añade a agua y después de la separación de fases se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 971 mg (58 % d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 2): T_R = 5,97 min

EM (ESIpos): m/z = 527 (M+H) $^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 100 g (346 mmol) del compuesto del ejemplo 61A (síntesis alternativa) y 30,7 g (450 mmol) de imidazol en 1 l de *N,N*-dimetilformamida anhidra. Se añade gota a gota una solución de 117 g (416 mmol) de terc-butyl(cloro)difenilsilano en 150 ml de *N,N*-dimetilformamida y se agita durante 3 h a TA. Después, se mezcla con agua y acetato de etilo, se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se agita el residuo en éter de petróleo/dietiléter (10:1). Después de filtrar, se lava con éter de petróleo y a continuación se seca con aire. Se obtienen 150 g (82 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): δ = 8,04 (s, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 7H), 6,92 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 3,95 (dd, 2H), 2,86 (dd, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,02 (s, 9H).

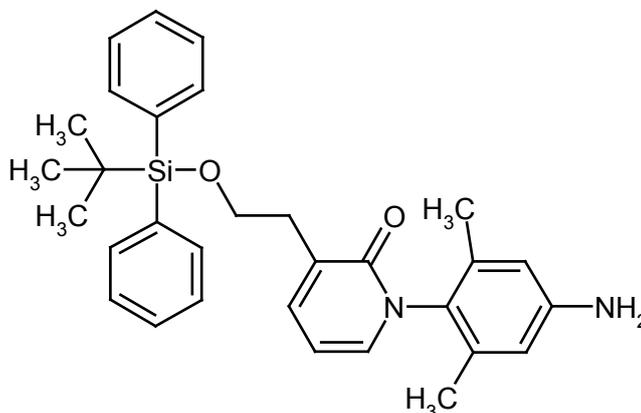
HPLC (procedimiento 13): $T_R = 2,98$ min

EM (ESIpos): $m/z = 527$ (M+H)⁺.

5

Ejemplo 63A

1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona



10

Se disuelven 970 mg (1,84 mmol) del compuesto del ejemplo 62A en 20 ml de THF. Después, se añaden 200 mg de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava posteriormente tres veces con THF y se libera el filtrado de disolvente. Se vuelve a hacer reaccionar el producto de reacción (1,00 g) sin purificación adicional.

15

HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,99$ min

EM (ESIpos): $m/z = 497$ (M+H)⁺.

20

Síntesis alternativa:

Se disuelven 143 g (271 mmol) del compuesto del ejemplo 62A (síntesis alternativa) en 1,43 l de tetrahidrofurano y se purgan con argón. Se añaden 17 g de paladio sobre carbón (húmedo con agua al 50 %) y después se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra a través tierra de diatomeas, se lava posteriormente con tetrahidrofurano y se libera el filtrado de disolvente. Se vuelve a hacer reaccionar el producto de reacción (134 g) sin purificación adicional.

25

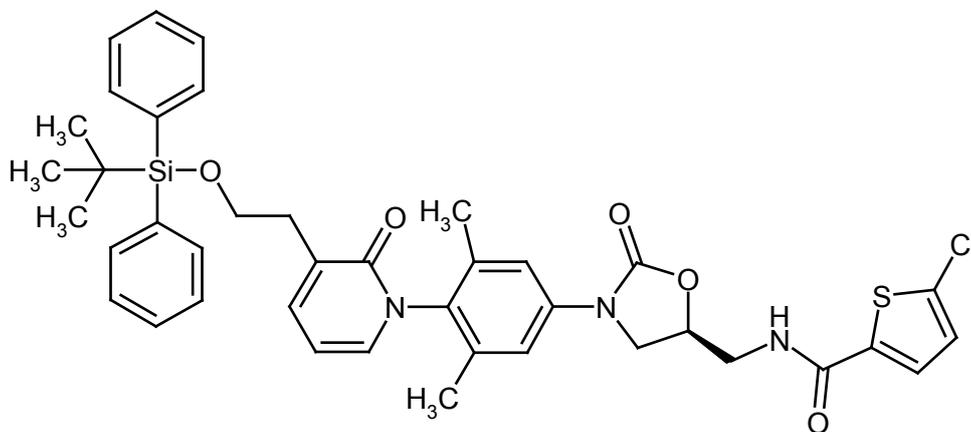
HPLC (procedimiento 6): $T_R = 3,11$ min

30

EM (ESIpos): $m/z = 497$ (M+H)⁺

Ejemplo 64A

35 *N*-[[(5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



40 Se disuelven 800 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 63A en 15 ml de acetonitrilo anhidro y se añaden 385 g (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, así como 539 mg (2,41 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita

durante 5,5 h a temperatura ambiente. Después, se añaden 652 mg (4,03 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 19 mg (0,16 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar y se añade a 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 664 mg (55 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63-7,45 (m, 4H), 7,48-7,31 (m, 9H), 7,28 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,62 (t, 2H), 2,76 (dd, 2H), 1,94 (s, 6H), 0,95 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 5,92 min

EM (ESIpos): m/z = 740 (M+H) $^+$.

Síntesis alternativa:

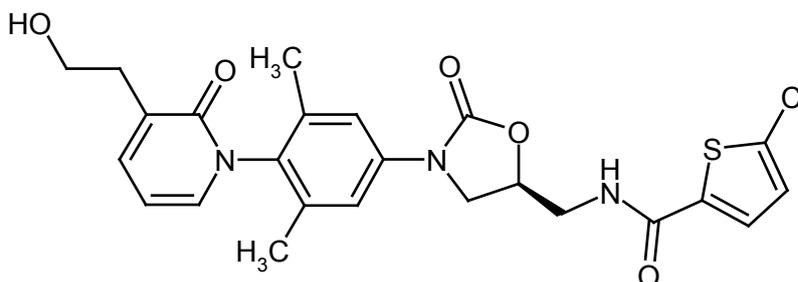
Se disuelven 102 g (171 mmol) del compuesto del ejemplo 68A en 1,45 l de diclorometano y se añaden 44,7 ml (257 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se añade lentamente una solución de 37,1 g (205 mmol) de cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo en un poco de diclorometano y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Después, se añade agua, se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se evapora a vacío hasta sequedad. Se vuelve a hacer reaccionar el residuo sin purificación adicional.

HPLC (procedimiento 6): T_R = 3,33 min

EM (ESIpos): m/z = 740 (M+H) $^+$.

Ejemplo 65A

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-hidroxiethyl)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 660 mg (0,891 mmol) del compuesto del ejemplo 64A en 20 ml de THF y se añaden 512 mg (1,96 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 1 h, se concentra a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 10:1; 1 % de trietilamina). Se obtienen 396 mg (85 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T_R = 3,92 min

EM (ESIpos): m/z = 502 (M+H) $^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 157 g (174 mmol) del compuesto del ejemplo 64A (síntesis alternativa) en 1,44 l de diclorometano. Se añaden a gota a gota a 15-20 °C 453 ml (5,32 mol) de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se separan las fases, y se desecha la fase orgánica. Se lava la fase orgánica dos veces con diclorometano. A continuación, se mezcla la fase acuosa con diclorometano y se ajusta a pH 10 con lejía de sosa diluida 1:1 con refrigeración. Se separan las fases, se lava la fase orgánica dos veces con agua y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se agita el residuo en acetona, se enfría a 10 °C, se separa por filtración a esta temperatura y se lava con acetona fría. Después de secar, se obtienen 75 g (85 % d.t.) del producto deseado.

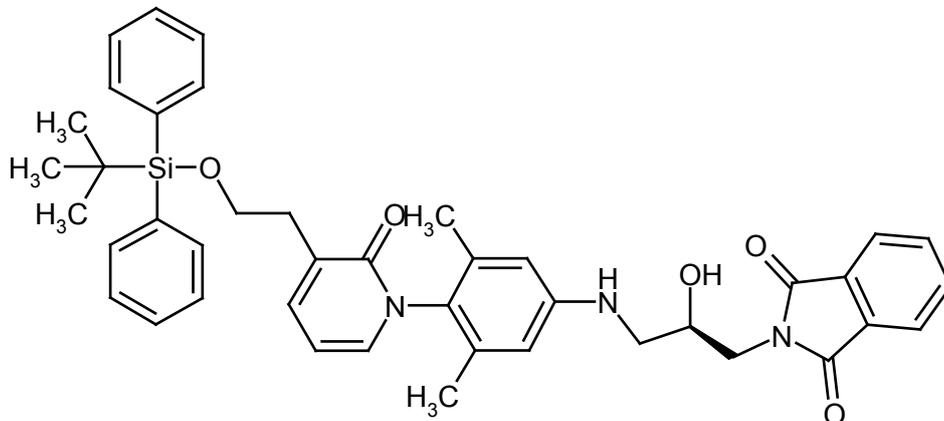
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 6): T_R = 1,93 min

EM (ESIpos): m/z = 502 (M+H) $^+$.

Ejemplo 66A

5 2-[(2*R*)-3-((4-[3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil)amino)-2-hidroxiopropil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona



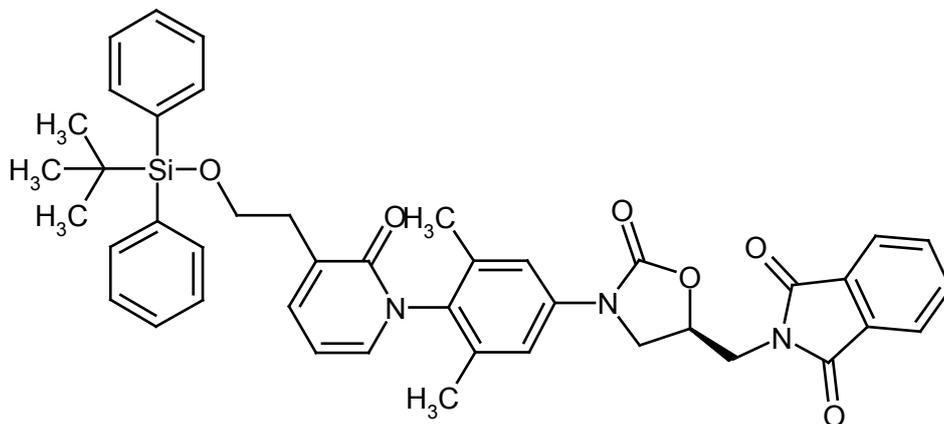
10 Se disuelven 65 g (131 mmol) del compuesto del ejemplo 63A (síntesis alternativa) en 1,3 l de acetonitrilo y se añaden 27,9 g (137 mmol) de (*S*)-epoxifalimida, así como 43,8 g (196 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 15 h a temperatura ambiente. Después, se añaden agua y diclorometano, se separan las fases y se seca la fase acuosa sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se evapora a vacío hasta sequedad. Se vuelve a hacer reaccionar el residuo sin purificación adicional.

15 HPLC (procedimiento 14): $T_R = 1,73$ min

EM (ESIpos): $m/z = 701$ (M+H)⁺.

Ejemplo 67A

20 2-[[*(5S)*-3-((4-[3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona



25 Se disuelven 190 g (204 mmol) del compuesto del ejemplo 66A en 1,01 l de tolueno. Después, se añaden 66,0 g (407 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y se calienta a reflujo durante una hora. Después, se enfría a temperatura ambiente y se añade agua y diclorometano.

30 Se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se evapora a vacío hasta sequedad. Se agita el residuo en metanol, se separa por filtración el sólido restante y se lava con metanol. Se obtienen 130 g (87 % d.t.) del producto deseado.

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 7,99-7,82 (m, 4H), 7,65-7,56 (m, 4H), 7,48-7,28 (m, 10H), 6,32 (t, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 1,94 (s, 6H), 0,95 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 14): $T_R = 1,74$ min

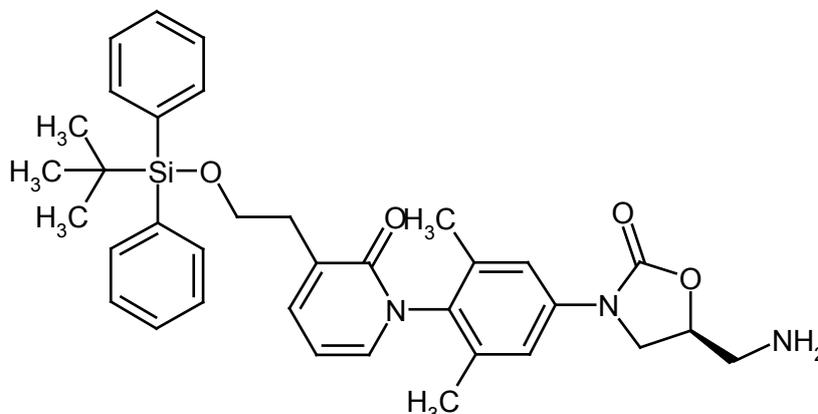
EM (ESIpos): $m/z = 726$ (M+H)⁺.

40

Ejemplo 68A

1-{4-[(5S)-5-(Aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,6-dimetilfenil}-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona

5



Se disuelven 130 g (179 mmol) del compuesto del ejemplo 67A en 650 ml de etanol, se añaden 193 ml (2,68 mol) de solución acuosa de metanamina al 40 % y se calienta a 50-55 °C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y diclorometano, se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se evapora a vacío hasta sequedad. Se vuelve a hacer reaccionar el residuo (117 g, 89 % d.t.) sin purificación adicional.

10

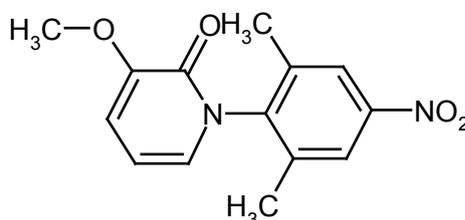
HPLC (procedimiento 6): $T_R = 2,05$ min

15

EM (ESIpos): $m/z = 597$ (M+H)⁺.

Ejemplo 69A

20 1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



A 336 mg (2,69 mmol) de 3-metoxipiridinona en 10 ml de DMF se añaden a 0 °C 452 mg (4,03 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 500 mg (2,96 mmol) de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenzoceno y se agita a 80 °C. Después de 22 h, se calienta a 120 °C y se agita 20 h adicionales. Después, se enfría y se añade a 100 ml de agua y 15 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se extrae tres veces con 300 ml de acetato de etilo cada una y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 383 mg (52 % d.t.) del compuesto deseado.

25

30

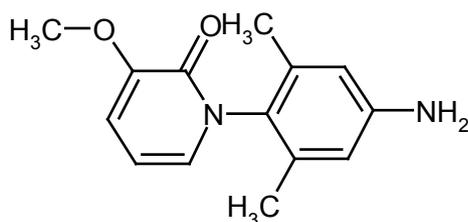
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): $\delta = 8,16$ (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

35 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 2,84$ min.

EM (DCI, m/z): 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 70A

40 1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,05 g (7,47 mmol) del compuesto del ejemplo 69A en 70 ml de acetato de etilo y 70 ml de etanol, se añaden 2,35 g (37,4 mmol) de formiato de amonio y 0,39 g (0,37 mmol) de paladio/carbono (al 10 %) y se agita durante 2 h a 80 °C. Para el procesamiento, se lleva la solución de reacción a temperatura ambiente y se vierte a través de una frita de gel de sílice. Se lava posteriormente con etanol y se concentra el filtrado a vacío. Se vuelve a hacer reaccionar el producto de reacción (1,65 g) sin purificación adicional.

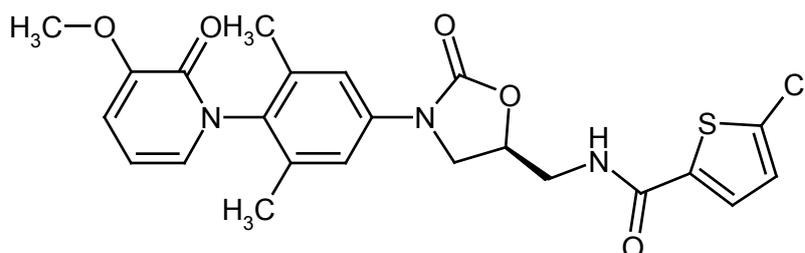
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 6,93-6,83 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,19 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).

CL-EM (procedimiento 1): T_R = 2,90 min.

EM (DCI, m/z): 245 (M+H) $^+$.

Ejemplo 71A

5-Cloro-*N*-({(5S)-3-[4-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



A una solución de 555 mg (2,27 mmol) del compuesto del ejemplo 70A en 28 ml de acetonitrilo se añaden 544 mg (2,50 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 761 mg (3,41 mmol) de perclorato de magnesio, tras de lo cual se deja agitar durante 5,5 h a TA. Después, se añaden 736 mg (4,54 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 28 mg (0,23 mmol) de DMAP y se calienta a 60 °C. Después de 18 h, se añaden de nuevo 28 mg (0,23 mmol) de DMAP. Después de 2 h a 70 °C, se enfría y se diluye con 100 ml de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se libera de disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 20:1). Después de separar el disolvente, se obtienen 840 mg (69 % d.t.) del producto deseado.

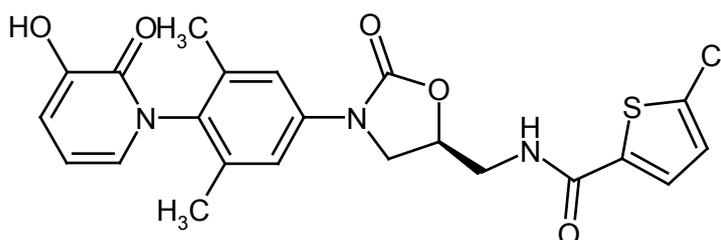
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 14): T_R = 1,02 min.

EM (ESIpos, m/z): 488 (M+H) $^+$.

Ejemplo 72A

5-Cloro-*N*-({(5S)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 830 mg (1,70 mmol) del compuesto del ejemplo 71A en 50 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78 °C. Se añaden gota a gota a esta temperatura 3,40 ml (3,40 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 N en

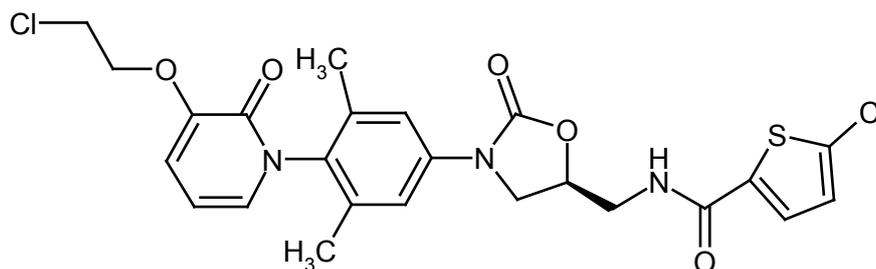
diclorometano de modo que la temperatura no supere los $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agita durante 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después durante 2,5 h a TA y se deja durante 15 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añade cuidadosamente la solución a temperatura ambiente a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a vacío hasta sequedad. Se obtienen 907 mg (69 % d.t., pureza CL-EM 61 %) del compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,09\text{ min}$.

EM (ESIpos, m/z) = 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 73A

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 900 mg (1,89 mmol) del compuesto del ejemplo 72A y 1,36 g (9,49 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Se añaden a la solución 1,55 g (4,75 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 15 horas a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se añade agua y después de la separación de fases se extrae la fase acuosa tres veces con terc-butilmetiléter y tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas consecutivamente con lejía de sosa 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secan sobre sulfato de sodio. Se separa por filtración el secante y se retira totalmente el disolvente en rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:5). Se obtienen 464 mg (45 % d.t., pureza CL-EM 74 %) del producto deseado.

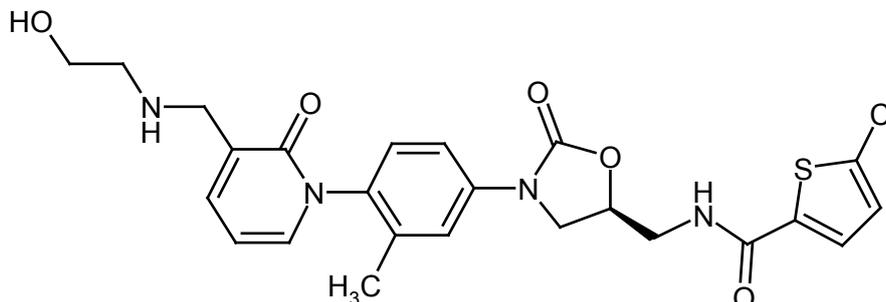
HPLC (procedimiento 6): $T_R = 2,26\text{ min}$

EM (ESIpos): $m/z = 536\text{ (M+H)}^+$.

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-[(2-hidroxiethyl)amino]metil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



Se añaden 38 mg (0,63 mmol) de aminoetanol a una solución de 56 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 11A en 1 ml de DMF a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 30 min a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade a agua y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y a continuación se liberan de disolvente a vacío. Se purifica mediante HPLC preparativa usando una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 14,5 mg (26 % d.t.) del producto deseado.

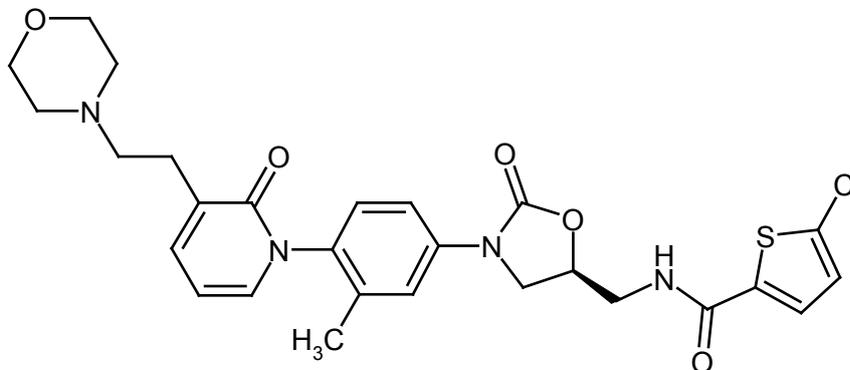
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 9,00 (t, 1H), 8,28-8,15 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,71-3,45 (m, 6H), 2,68 (dd, 2H), 2,02 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 2): $T_R = 3,71\text{ min}$.

EM (ESIpos, m/z): 517/519 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) (M+H)⁺.

Ejemplo 2

5 5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{3-metil-4-[3-(2-morfolin-4-ilet)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



10 Se disuelven 100 mg (0,21 mmol) del ejemplo 18A en 5 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78 °C. Se añaden 66 mg (0,62 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 69 mg (0,25 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a esta temperatura y se agita posteriormente durante 10 min adicionales. Después, se añaden 179 mg (2,05 mmol) de morfolina, después de 5 min se retira la refrigeración y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se retira el disolvente a vacío, se disuelve el residuo en un poco de metanol y se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y agua. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 104 mg (91 % d.t.) del compuesto deseado.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,3-2,7 (m, 8H), 2,0 (s, 3H).

20 CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,30 min

EM (ESIpos): m/z = 556 (M+H)⁺.

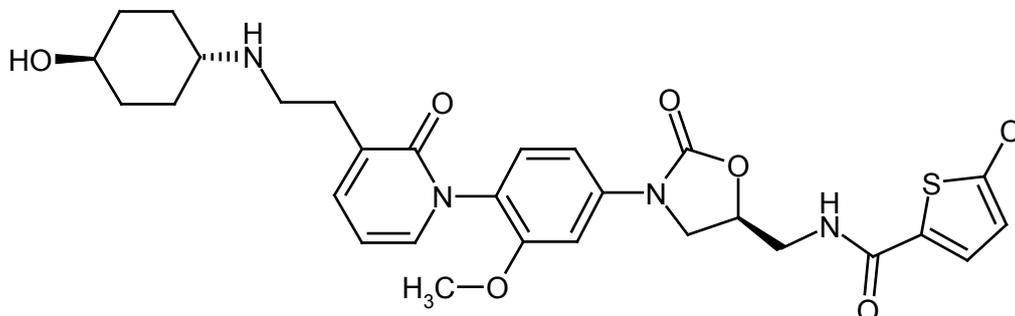
Análogamente al ejemplo 2, se preparan los ejemplos de la siguiente tabla usando la correspondiente amina.

Ej.	Estructura	Caracterización
3		CL-EM (procedimiento 6): T _R = 1,42 min EM (ESIpos): m/z = 515 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 2,0 (s, 3H).
4		CL-EM (procedimiento 6): T _R = 1,44 min EM (ESIpos): m/z = 585 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,3-7,55 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,9 (t, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 1,7-1,9 (m, 4H), 1,2 (m, 4H).
5		CL-EM (procedimiento 11): T _R = 1,80 min EM (ESIpos): m/z = 531 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,0 (s, 3H).

25

Ejemplo 6

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metoxifenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiefeno-2-carboxamida



Se disuelven 19 g (38 mmol) del ejemplo 25A en 1000 ml de diclorometano anhidro y se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 12,3 g (115 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 16 g (57 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a esta temperatura. Se agita posteriormente durante 1,5 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de añadir 44 g (383 mmol) de *trans*-4-aminociclohexanol disueltos en 250 ml de diclorometano y 50 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se retira la refrigeración, se agita durante 16 h a temperatura ambiente y se separa el disolvente a continuación a vacío. Se disuelve el residuo en un poco de metanol y se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y agua. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 15,2 g (73 % d.t.) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): $\delta = 7,72\text{-}7,52$ (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,87-3,66 (m, 6H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,33-1,05 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,40$ min

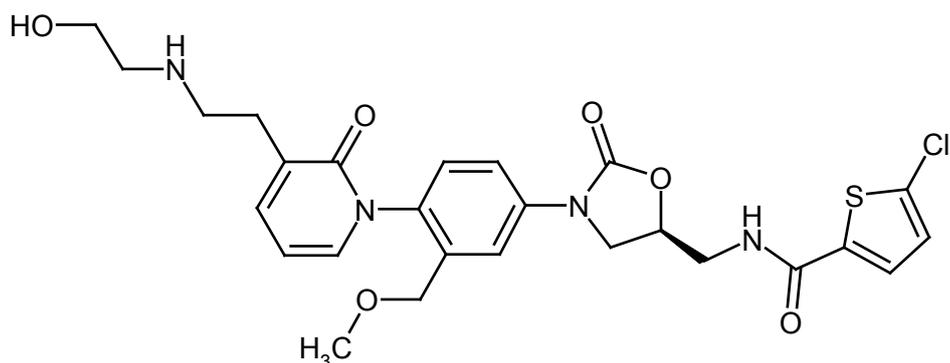
EM (ESIpos): $m/z = 602$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$.

Análogamente al ejemplo 6, se preparan los ejemplos de la siguiente tabla usando la correspondiente amina.

Ej.	Estructura	Caracterización
7		CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,41$ min EM (ESIpos): $m/z = 573$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 2,4 (m, 2H).
8		CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,40$ min EM (ESIpos): $m/z = 531$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,1 (s, 6H).

Ejemplo 9

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(metoximetil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiefeno-2-carboxamida



Se disuelven 14 g (27 mmol) del ejemplo 34A en 660 ml de diclorometano anhidro y se enfrían a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 8,7 g (81 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 13 g (46 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a esta temperatura. Después de 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añaden 8,2 g (135 mmol) de 2-aminoetanol, después de 5 min adicionales se retira la refrigeración y después se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se separa el disolvente a vacío, se disuelve el residuo en un poco de metanol y se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y agua. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 11,1 g (73 % d.t.) del compuesto deseado.

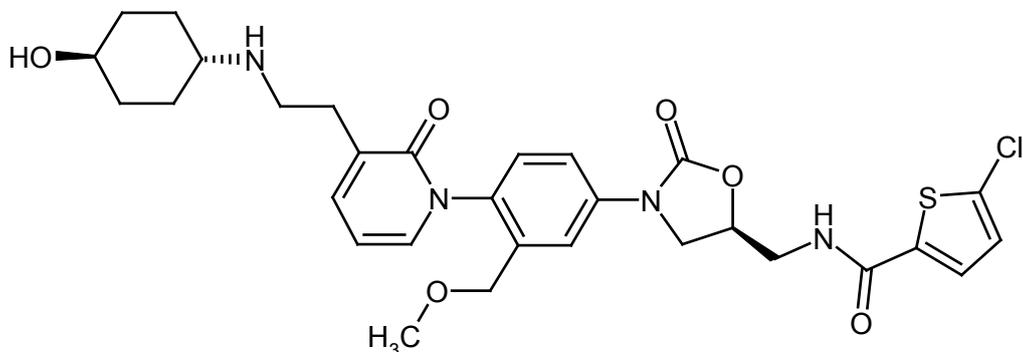
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,27-4,08 (m, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,45 (dt, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,61-2,43 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,34 min

EM (ESIpos): m/z = 561 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$.

Ejemplo 10

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(metoximetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



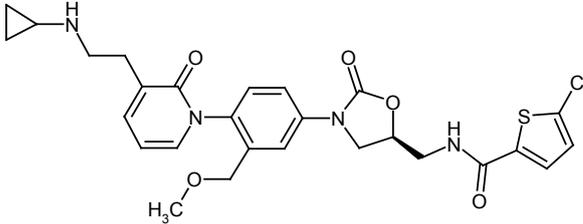
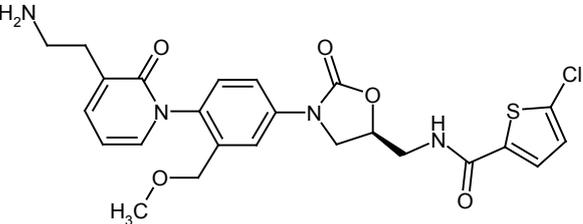
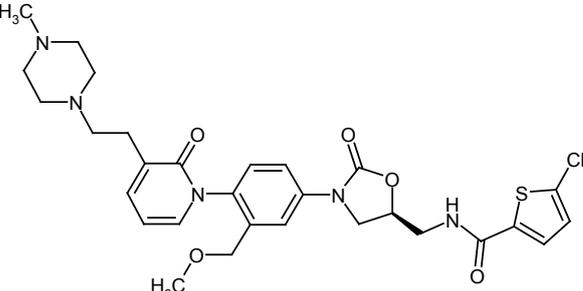
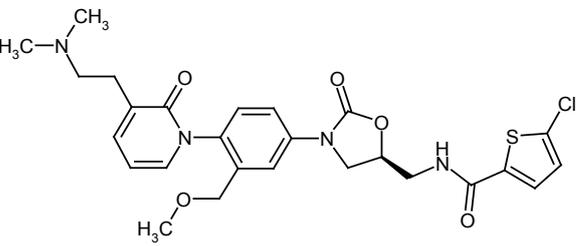
Se disuelven 900 mg (1,7 mmol) del ejemplo 34A en 42 ml de diclorometano anhidro y se enfrían a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 560 mg (5,2 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 833 mg (2,9 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y se agita durante 1,5 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añade 1 g (8,7 mmol) de *trans*-4-aminociclohexanol, se retira después de 5 min la refrigeración y se agita después durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua y diclorometano, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se recoge el residuo con un poco de metanol y se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y agua. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 655 mg (61 % d.t.) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,27-4,07 (m, 3H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,68 min

EM (ESIpos): m/z = 615 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$.

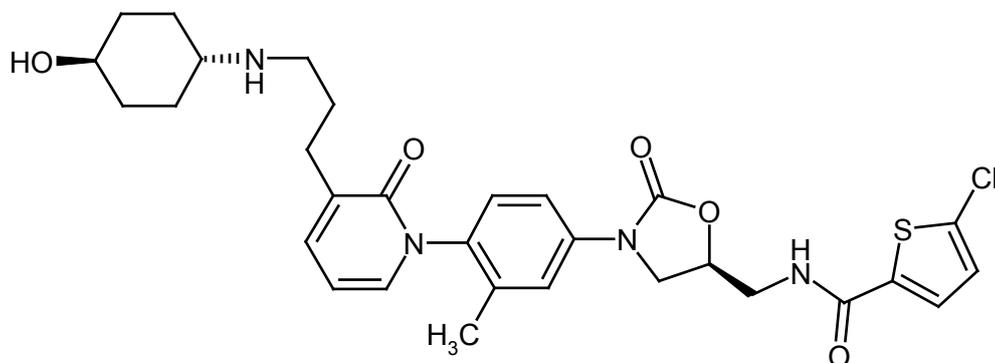
Análogamente al ejemplo 10, se preparan los ejemplos de la siguiente tabla usando la correspondiente amina.

Ej.	Estructura	Caracterización
11		<p>CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,94$ min</p> <p>EM (ESIpos): $m/z = 557$ ($M+H^+$)⁺</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,2 (m, 2H).</p>
12		<p>CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,86$ min</p> <p>EM (ESIpos): $m/z = 517$ ($M+H^+$)⁺</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,55 (m, 2H).</p>
13		<p>CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,69$ min</p> <p>EM (ESIpos): $m/z = 600$ ($M+H^+$)⁺</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,2-2,8 (m, 12H), 2,15 (s, 3H).</p>
14		<p>CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,91$ min</p> <p>EM (ESIpos): $m/z = 545$ ($M+H^+$)⁺</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,3-2,7 (m, 4H), 2,15 (s, 6H).</p>

Ej.	Estructura	Caracterización
15		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,87$ min EM (ESIpos): $m/z = 587$ ($M+H^+$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 2,3-2,8 (m, 8H).
16		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,89$ min EM (ESIpos): $m/z = 575$ ($M+H^+$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,4-2,6 (m, 6H), 1,5 (m, 2H).
17		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 1,89$ min EM (ESIpos): $m/z = 601$ ($M+H^+$) ⁺ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): $\delta = 9,0$ (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 2,3-2,6 (m, 4H), 2,0 (t, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (m, 2H).

Ejemplo 18

5 5-Cloro-*N*-[[[(5*S*)-3-{4-[3-{3-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]propil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



10 Se disuelven 92,4 mg (0,18 mmol) del ejemplo 38A en 4,5 ml de diclorometano anhidro y se enfrían a -78 °C y se añaden 67 mg (0,55 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 78 mg (0,28 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 1 h a -78 °C, se mezclan con 106 mg (0,920 mmol) de *trans*-4-aminociclohexanol, se retira la refrigeración y se agita durante 72 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 2,5 ml de metanol, se agita durante 5 min y después se retira el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluorometanosulfónico al 0,2 % en agua.

Se obtienen 7,5 mg (7 % d.t.) del compuesto deseado.

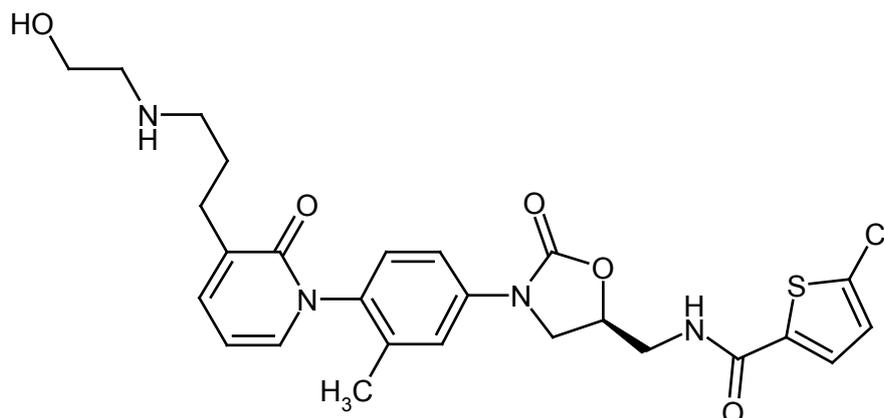
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 8,37-8,21 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 4,92-4,78 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,00-3,48 (m, 4H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,37-1,15 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 601 (M+H) $^+$.

Ejemplo 19

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-{3-[(2-hidroxi)etil]amino]propil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 92,4 mg (0,18 mmol) del ejemplo 38A en 4,5 ml de diclorometano anhidro y se enfrían a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añaden 67 mg (0,55 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 78 mg (0,28 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 1 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se mezcla con 112 mg (1,84 mmol) de aminoetanol, se retira la refrigeración y se agita durante 72 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 2,5 ml de metanol, se agita durante 5 min y se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluorometanosulfónico al 0,2 % en agua. Se obtienen 14 mg (14 % d.t.) del compuesto deseado.

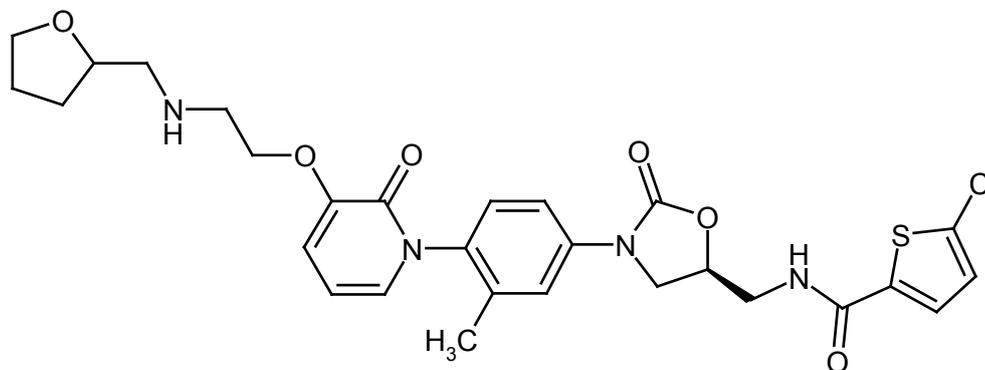
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 8,51-8,37 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,95-3,50 (m, 7H), 3,05-2,89 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 546 (M+H) $^+$.

Ejemplo 20

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{3-metil-4-[2-oxo-3-{2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etoxi]-piridin-1(2*H*)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se agitan 80,0 mg (153 μmol) del ejemplo 46A, 23 mg (153 μmol) de yoduro de sodio y 105 μl (77,4 mg, 766 μmol) de 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina en 2 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto durante 8 horas a $90\text{ }^\circ\text{C}$. Para el procesamiento, se somete a purificación fina la solución de reacción mediante HPLC-FI preparativa con un gradiente de acetonitrilo/agua. Se obtienen 60 mg (67 % d.t.) de producto.

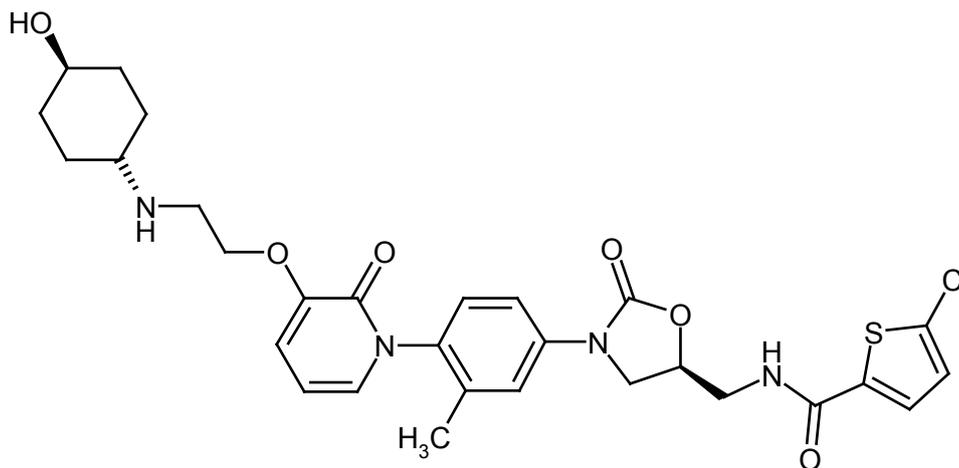
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,62 (d, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,57-1,96 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,45$ min

ES (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 21

5-Cloro-*N*-[[[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi]-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se agitan 70,0 mg (134 μmol) del ejemplo 46A, 20,0 mg (134 μmol) de yoduro de sodio y 77,2 mg (670 μmol) de *trans*-4-aminociclohexanol en 1,75 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto durante 8 horas a 90 $^\circ\text{C}$. Para el procesamiento, se somete a purificación fina la solución de reacción concentrada mediante HPLC-FI preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 57 mg (69 % d.t.) de producto.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,99-3,82 (m, 3H), 3,62 (t, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,80 (t, 4H), 1,53 (s a, 1H), 1,19-0,93 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,41$ min

EM (ESIpos): $m/z = 601$ (M+H) $^+$.

30 Análogamente al ejemplo 21, se preparan los ejemplos de la siguiente tabla usando la correspondiente amina.

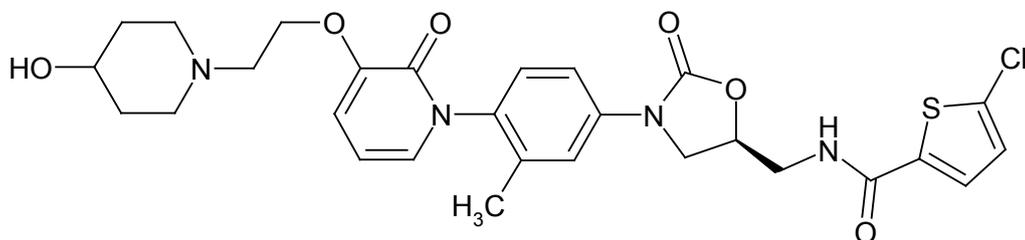
Ej.	Estructura	Caracterización
22		CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,56$ min, EM (ESIpos): $m/z = 557$ (M+H) $^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 10,67 (s ancho, 1H), 9,06 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 5H, de ellos 2,01 (s, 3H)), 1,92-1,80 (m, 2H).
23		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 2,13$ min, EM (ESIpos): $m/z = 557$ (M+H) $^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,97-3,83 (m, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,72-1,48 (m, 4H).

Ej.	Estructura	Caracterización
24		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 2,03$ min, EM (ESIpos): $m/z = 543$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,38 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).
25		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 2,03$ min, EM (ESIpos): $m/z = 621$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,97 (s ancho, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,12-2,98 (m, 8H), 2,93 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).
26		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 2,03$ min, EM (ESIpos): $m/z = 621$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,96 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 7H), 3,41 (td, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,65-2,45 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 0,95 (t, 3H).
27		CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,41$ min, EM (ESIpos): $m/z = 586$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
28		CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,43$ min, EM (ESIpos): $m/z = 503$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,93-3,80 (m, 3H), 3,61 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).
29		CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,44$ min, EM (ESIpos): $m/z = 561$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).
30		CL-EM (procedimiento 11): $T_R = 2,14$ min, EM (ESIpos): $m/z = 601$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,07-3,83 (m, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,38-3,13 (m, 5H: de ellos 3,26 (s, 3H)), 3,09 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,38-1,75 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 1H).

Ej.	Estructura	Caracterización
31		CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,40$ min, EM (ESIpos): $m/z = 547$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).
32		CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,33$ min, EM (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 6H), 2,89 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,78 (m, 2H).
33		CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,46$ min, EM (ESIpos): $m/z = 575$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,62 (t, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 34

5 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-(4-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



10 Se disuelven 88,0 mg (175 μ mol) del ejemplo 45A en 5 ml de diclorometano anhidro, se enfrían a -78 °C y se añaden 42 μ l (69,7 mg, 244 μ mol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y 56 mg (524 μ mol) de 2,6-dimetilpiridina. Después de 1 hora de agitación a -78 °C, se añaden gota a gota varias veces 15 μ l (24,7 mg, 88 μ mol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y se agita posteriormente durante media hora adicional a esta temperatura. Finalmente, se añaden a la reacción 180 mg (1,74 mmol) de 4-hidroxipiperidina a -78 °C, se agita posteriormente durante 5 minutos, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche a esta temperatura. Para el procesamiento, se concentra la preparación en rotavapor y se purifica el residuo dos veces mediante HPLC-FI preparativa con un gradiente de acetonitrilo/agua. Se obtienen 30,0 mg (29 % d.t.) del producto deseado.

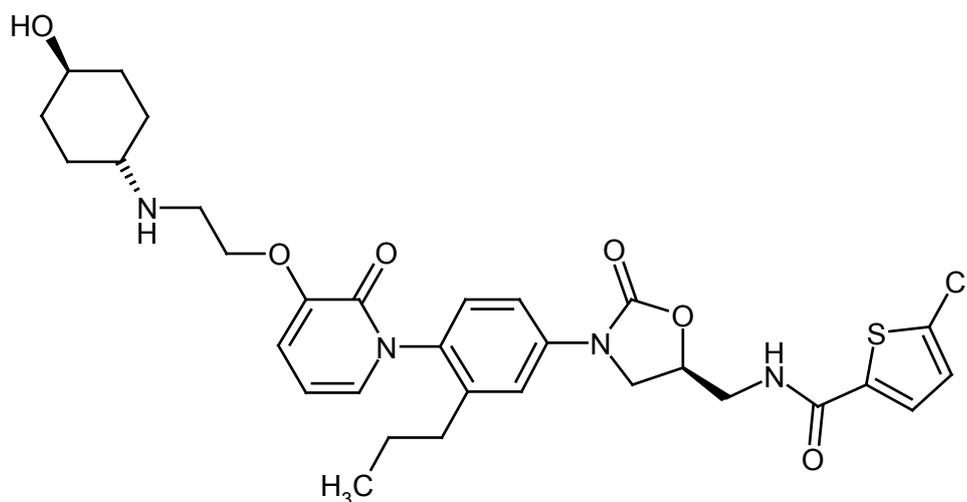
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8,96 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21(t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,38$ min

25 EM (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H)⁺.

Ejemplo 35

30 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-(4-[3-{2-[[*trans*-4-hidroxiciclohexil]amino]etoxi]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-propilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disponen 30 mg (54 μmol) del ejemplo 58A, 8,2 mg (54 μmol) de yoduro de sodio y 31,4 mg (272 μmol) de *trans*-4-aminohexanol en 750 μl de 1,2-dimetoxietano. Se agita la reacción durante 8 horas a 90 °C. Para el procesamiento, se concentra totalmente la solución de reacción en rotavapor y se somete a purificación fina mediante HPLC-FI preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtiene el producto con 15,0 mg (41 % d.t.).

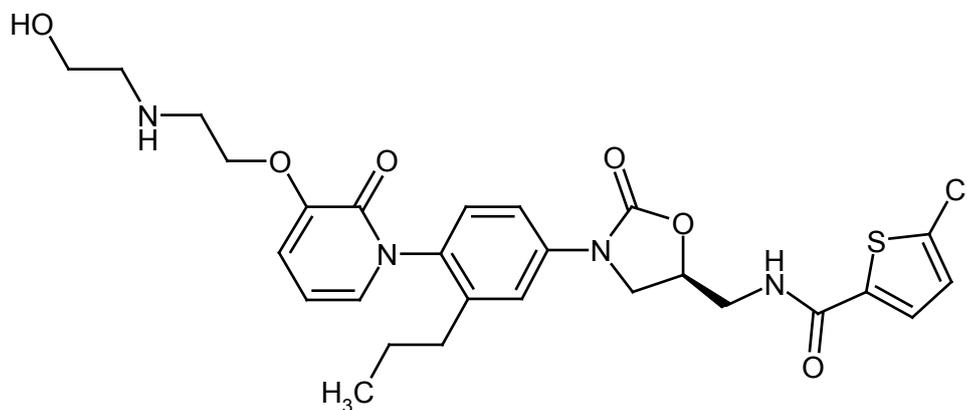
RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , δ/ppm): 7,61 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,42 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,38-1,11 (m, 5H), 0,83 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 8): $T_R = 2,06$ min

EM (ESIpos): $m/z = 629$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 36

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-propilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



Se disuelven 500 mg (0,908 mmol) del ejemplo 58A, 142 mg (0,954 mmol) de yoduro de sodio y 277 mg (4,54 mmol) de 2-aminoetanol en 8 ml de 1,2-dimetoxietano y se agitan durante 4 horas a 90 °C. Después de concentrar la solución de reacción, se recoge en 100 ml de diclorometano y agua y se agita durante 1 h a TA. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secan sobre sulfato de sodio. Se separa por filtración el secante y se separa totalmente el disolvente en rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 5:1; adición de etildimetilamina al 0,1 % en vol). Se obtienen 241 mg (46 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): $\delta = 9,01$ (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,10-3,85 (m, 3H), 3,62 (dd, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

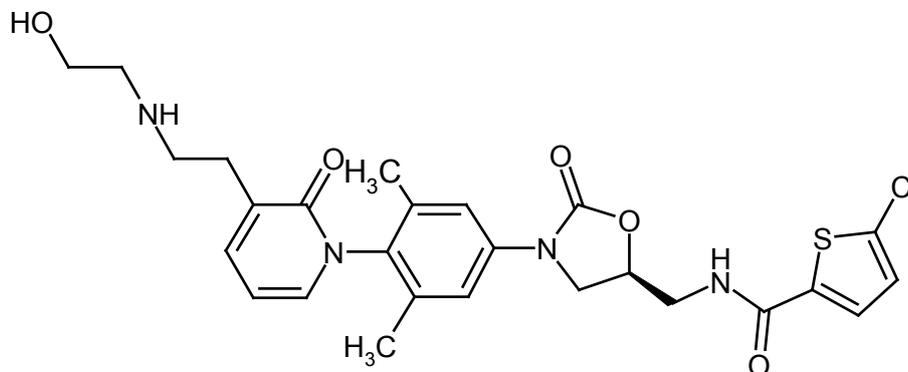
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,00$ min

EM (ESIpos): $m/z = 575$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 37

5-Cloro-*N*-[[[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida

5



Se disuelven 100 mg (0,20 mmol) del ejemplo 65A en 3 ml de diclorometano anhidro, se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden 64 mg (0,59 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 84 mg (0,29 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añaden 121 mg (1,99 mmol) de 2-aminoetanol, se retira la refrigeración después de 5 min y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Después, se retira el disolvente a vacío y se purifica el residuo dos veces mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y ácido fórmico al 0,3 % en agua. Se obtienen 27 mg (25 % d.t.) del compuesto deseado.

10

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): $\delta = 9,01$ (t, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,96 (s, 6H).

15

CL-EM (procedimiento 12): $T_R = 1,22$ min

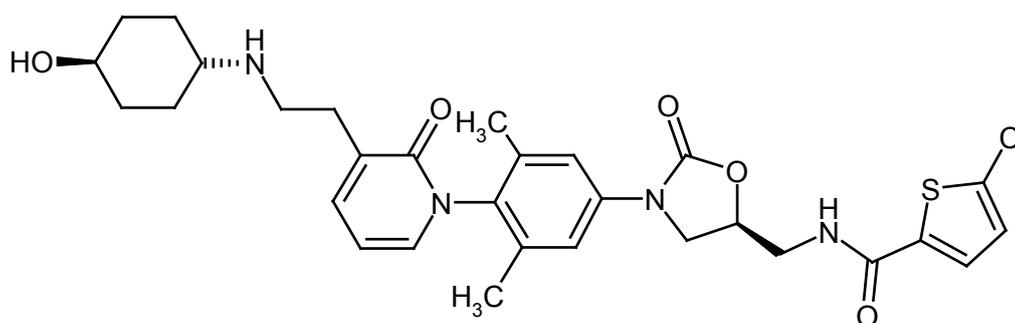
20

EM (ESIpos): $m/z = 545$ (M+H) $^+$

Ejemplo 38

5-Cloro-*N*-[[[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida

25



Se disuelven 100 mg (0,20 mmol) del ejemplo 65A en 3 ml de diclorometano anhidro, se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden 64 mg (0,59 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 84 mg (0,29 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añaden 114 mg (0,97 mmol) de *trans*-4-aminohexanol, se retira la refrigeración después de 5 min y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Después, se retira el disolvente a vacío y se purifica el residuo dos veces mediante HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo y ácido fórmico al 0,3 % en agua. Se obtienen 15 mg (13 % d.t.) del compuesto deseado.

30

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): $\delta = 9,00$ (t, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,52 (dd, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,74-2,60 (m, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 3H). El espectro contiene señales de ácido fórmico y/o formiato del compuesto del título.

40

CL-EM (procedimiento 12): $T_R = 1,24$ min

EM (ESIpos): $m/z = 599$ (M+H) $^+$

45

Síntesis alternativa 1:

Se disuelven 600 mg (1,19 mmol) del ejemplo 65A en 18 ml de diclorometano anhidro, se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se

añaden 384 mg (3,58 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 573 mg (2,03 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 1 h a -78°C , se añaden 688 mg (5,97 mmol) de *trans*-4-aminohexanol, se retira la refrigeración después de 5 min y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Después, se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa usando una mezcla 1:1 de acetonitrilo/diisopropiletilamina al 0,1 % en agua. Se obtienen 263 mg (36 % d.t.) del compuesto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): $\delta = 8,98$ (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,64-2,50 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,20-0,89 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 14): $T_R = 0,83$ min

EM (ESIpos): $m/z = 599$ (M+H) $^+$.

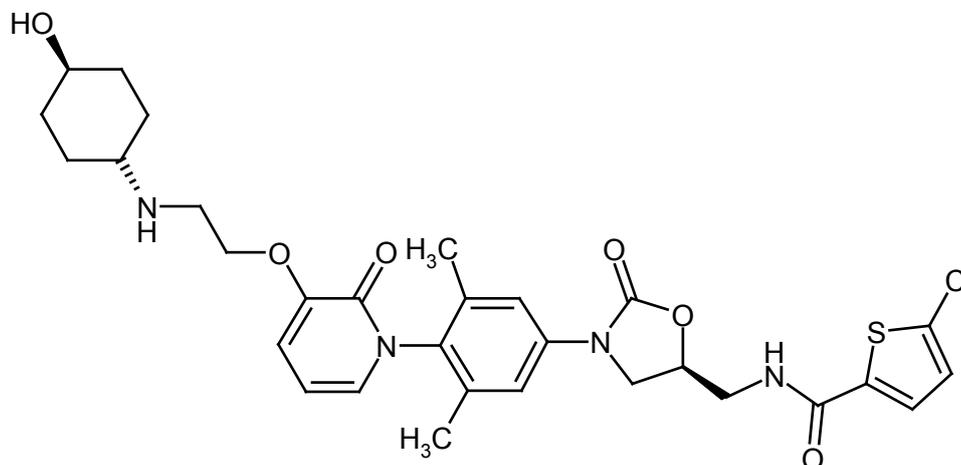
Síntesis alternativa 2:

Se disuelven 39 g (77 mmol) del ejemplo 65A (síntesis alternativa) en 1,17 l de diclorometano anhidro y se enfría por debajo de -60°C . Se añaden primero 24,9 g (233 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y a continuación gota a gota 22,3 ml (132 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico. Después de 15 min a -70°C , se añade rápidamente una solución de 46,1 g (388 mmol) de *trans*-4-aminohexanol en 360 ml de diclorometano y 360 ml de isopropanol por debajo de -50°C . Se agita posteriormente durante 15 min en baño de hielo seco y después se retira el baño frío. Después de 3 h, se retira el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/solución de amoníaco al 25 % 9:1:0,2). Se combinan las fracciones que contienen producto, se liberan de disolvente y se purifican posteriormente varias veces mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/solución de amoníaco al 25 % 9:1:0,2). Se combinan las fracciones que contienen producto y se liberan de disolvente a vacío. Para liberar del metanol aún contenido, se añaden dos veces 130 ml de agua cada vez, después se libera de disolvente a vacío a 50°C y se seca a alto vacío. Se obtienen 34,1 g (73 % d.t.) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): $\delta = 8,98$ (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,64-2,50 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,20-0,89 (m, 4H).

Ejemplo 39

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Se disponen 211 mg (0,393 mmol) del ejemplo 73A, 62 mg (0,41 mmol) de yoduro de sodio y 226 mg (1,97 mmol) de *trans*-4-aminohexanol en 3,5 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agita la reacción durante 15 horas a 90°C . Para el procesamiento, se concentra completamente la solución de reacción en rotavapor, después se recoge en una mezcla de diclorometano/agua y se agita durante 10 min a TA. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa por filtración el secante y se retira totalmente el disolvente en rotavapor. Se prepurifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 10:1, adición de 1 % de etildimetilamina). La posterior purificación mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua proporciona 104 mg (43 % d.t.) del producto deseado.

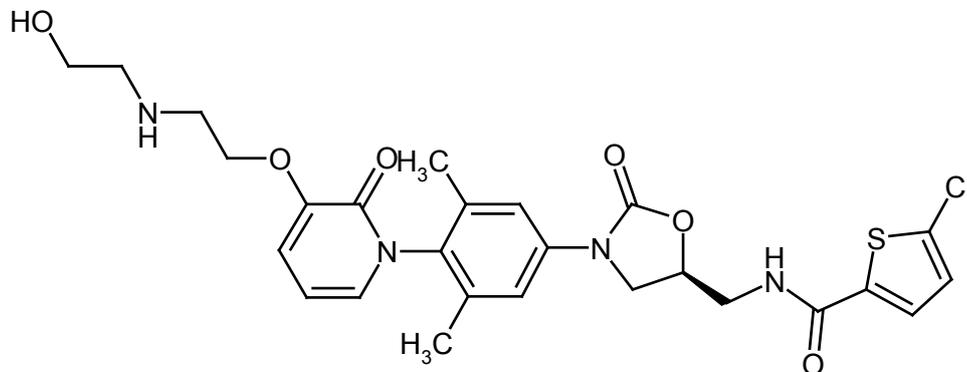
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): $\delta = 8,99$ (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,34 (t, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 3H), 3,92-3,65 (m, 1H), 3,61 (dd, 4H), 3,40-3,31 (m, 3H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): $T_R = 3,84$ min

EM (ESIpos): $m/z = 615$ (M+H) $^+$

Ejemplo 40

5 5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxiethyl)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



10 Se disuelven 255 mg (0,475 mmol) del ejemplo 73A, 74 mg (0,50 mmol) de yoduro de sodio y 145 mg (2,38 mmol) de 2-aminoetanol en 4,2 ml de 1,2-dimetoxietano y se agitan durante 15 horas a 90 °C. Para el procesamiento, se concentra completamente la solución de reacción en rotavapor, se recoge el residuo con 100 ml de una mezcla de diclorometano/agua y se agita durante 10 min a TA. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa por filtración el secante y se retira completamente el disolvente en rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 10:1→ 5:1, adición de 1 % de etildimetilamina). Se obtienen 168 mg (58 % d.t.) del producto deseado.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): δ = 9,07 (t, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,31 (dd, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,92-3,86 (dd, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,40-3,27 (m, 3H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H), 1,96 (s, 6H).

20 HPLC (procedimiento 2): T_R = 3,80 min

25 EM (ESIpos): m/z = 561 (M+H)⁺.

B. Evaluación de la actividad farmacológica

La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede mostrarse en los siguientes sistemas de ensayo:

a) Descripciones de ensayo (in vitro)**a.1) Medida de la inhibición del factor Xa en tampón**

35 Para la determinación de la inhibición del factor Xa de las sustancias anteriormente mencionadas, se configura un sistema de ensayo bioquímico en el que se usa la reacción de un sustrato de factor Xa para la estimación de la actividad enzimática del factor Xa humano. A este respecto, el factor Xa escinde del sustrato peptídico aminometilcumarina, que se mide por fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microvaloración.

40 Se disuelven las sustancias que se van a analizar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban durante 30 min con factor Xa humano (1,3 nmol/l disuelto en tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroxiometil)aminometano], cloruro de sodio 100 mmol/l, cloruro de calcio 5 mmol/l, 0,1 % de BSA [seroalbúmina bovina], pH 7,4) a 22 °C. A continuación, se añade el sustrato (Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC 5 μmol/l de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 min, se excita la muestra a una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de las preparaciones de ensayo con sustancias de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilformamida) y se calculan los valores de CI₅₀ a partir de las relaciones de concentración-efecto.

a.2) Medida de la inhibición de trombina en tampón

55 Para la determinación de la inhibición de trombina de las sustancias anteriormente mencionadas, se configura un sistema de ensayo bioquímico en el que se usa la reacción de un sustrato de trombina para la estimación de la actividad enzimática de trombina humana. A este respecto, la trombina escinde del sustrato peptídico aminometilcumarina, que se mide por fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microvaloración.

60 Se disuelven las sustancias que se van a analizar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban durante 15 min con trombina humana (0,06 nmol/l disuelta en tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroxiometil)aminometano], cloruro de sodio 100 mmol/l, 0,1 % de BSA [seroalbúmina bovina], pH 7,4) a 22 °C. A

continuación, se añade el sustrato (Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC 5 $\mu\text{mol/l}$ de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 min, se excita la muestra a una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de CI_{50} a partir de las relaciones de concentración-efecto.

a.3) Determinación de la selectividad

Para la detección de la selectividad de las sustancias respecto a la inhibición de trombina y factor Xa, se analiza en las sustancias de ensayo su inhibición de otras serinproteasas humanas como factor XIIa, factor XIa, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática del factor XIIa (10 nmol/l de Kordia), factor XIa (0,4 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 $\mu\text{g/ml}$ de Kordia), se disuelven estas enzimas (tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], cloruro de sodio 100 mmol/l , 0,1 % de BSA [seroalbúmina bovina], cloruro de calcio 5 mmol/l , pH 7,4) y se incuban durante 15 min con sustancia de ensayo a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido así como con dimetilsulfóxido sin sustancia de ensayo. A continuación, se inicia la reacción enzimática mediante la adición de los correspondientes sustratos (H-Pro-Phe-Arg-AMC 5 $\mu\text{mol/l}$ de Bachem para factor XIIa, Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC 5 $\mu\text{mol/l}$ de Bachem para tripsina, Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC 5 $\mu\text{mol/l}$ de Bachem para factor XIa, MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC 50 $\mu\text{mol/l}$ de Bachem para plasmina). Después de un tiempo de incubación de 30 min a 22 °C, se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Se comparan las emisiones medidas de las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de CI_{50} a partir de las relaciones de concentración-efecto.

a.4) Determinación del efecto inhibidor del factor Xa de los inhibidores potenciales en muestras de plasma

Para la determinación de la inhibición del factor Xa en muestras de plasma, se activa el factor Xa presente en el plasma mediante una proteasa de veneno de serpiente de cascabel. A continuación, se mide la actividad de factor Xa o su inhibición por inhibidores potenciales mediante la adición de un sustrato cromogénico.

Se disuelven las sustancias que se van a analizar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con solución acuosa de refluodano (10 $\mu\text{g/ml}$). Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos transparentes 30 μl de plasma con citrato (Octapharma) con 10 μl de la dilución de sustancia. Después, se añaden 20 μl de una solución de veneno de serpiente de cascabel (veneno de víbora Russel (RVV); reactivo RVV: Pentapharm 121-06, concentración final 0,6 mU) en un tampón de solución acuosa de cloruro de calcio (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) o 20 μl de solución acuosa de cloruro de calcio (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) sin reactivo RVV (como referencia de muestra no estimulada). Después de la adición de 20 μl de sustrato ChromozymX (concentración final 1,6 mmol/l , Bachem L-1565, diluido en agua), se mide en SpectraFluor Reader con un filtro de medida de 405 nm durante 20 minutos cada minuto. Se realiza la estimación del valor de CI_{50} cuando se alcanza aproximadamente un 70 % de la señal máxima (aprox. 12 min).

Se exponen los datos de eficacia representativos de este ensayo en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Nº de ejemplo	CI_{50} [nM]
6	31
9	11
10	15
13	17
16	18
21	11
36	29
37	29
38	34

a.5) Determinación del efecto inhibidor de trombina de los inhibidores potenciales en muestras de plasma

Se disuelven las sustancias que se van a analizar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con agua. Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos blancas 20 μl de dilución de sustancia con 20 μl de solución de ecarina (reactivo ecarina, compañía Sigma E-0504, concentración final 20 mU por preparación) en tampón de Ca (Hepes 200 mM + cloruro de sodio 560 mM + cloruro de calcio 10 mM + 0,4 % de PEG) o con 20 μl de tampón de Ca (como control no estimulado). Además, se añaden 20 μl de sustrato de trombina fluorogénico (compañía Bachem I-1120, concentración final 50 $\mu\text{mol/l}$) y 20 μl de plasma con citrato (compañía Octapharma) y se homogeneiza bien. Se mide la placa en SpectraFluorplus Reader con un filtro de excitación de 360 nm y filtro de emisión de 465 nm durante 20 minutos cada minuto. Se realiza la estimación del valor de CI_{50} cuando se alcanza aproximadamente un 70 % de la señal máxima (aprox. 12 min).

Se exponen en la siguiente tabla 2 los datos de eficacia representativos de este ensayo:

Tabla 2

Nº de ejemplo	CI_{50} [nM]
6	143
9	10
10	24
13	16
16	10

Nº de ejemplo	CI ₅₀ [nM]
21	34
36	36
37	15
38	30

a.6) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

5 Se determina el efecto de las sustancias de ensayo sobre el trombograma (ensayo de generación de trombina según Hemker) *in vitro* en plasma humano (Octaplas® de la compañía Octapharma). En el ensayo de generación de trombina según Hemker, se determina la actividad de la trombina en plasma coagulado mediante la medida de los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Para iniciar la reacción de coagulación, se usan reactivos de la compañía Thrombinoscope (reactivo PPP: factor tisular recombinante 30 pM, fosfolípidos 24 µM en HEPES). Se lleva a cabo la reacción en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente. Además, se usa un calibrador de trombina de la compañía Thrombinoscope cuya actividad amidolítica es necesaria para el cálculo de la actividad trombina en una muestra de plasma.

15 La práctica del ensayo se realiza según las indicaciones del fabricante (Thrombinoscope BV): se incuban 4 µl de la sustancia de ensayo o del disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina durante 5 min a 37 °C. Después de la adición de 20 µl de sustrato de trombina 2,5 mM en Hepes 20 mM, BSA 60 mg/ml, cloruro de calcio 102 mM, se mide la generación de trombina durante 12 min cada 20 s. Se lleva a cabo la medida con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la compañía Thermo Electron, que está equipado con un par de filtrado de 390/460 nm y un dispensador. Mediante el uso del programa informático "Thrombinoscope", se calcula el trombograma y se representa gráficamente. Se calculan los siguientes parámetros: tiempo muerto, tiempo hasta el pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y cola de inicio.

a.7) Determinación del efecto anticoagulante

25 Se determina el efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo en plasma humano, de conejo y de rata. Para ello, se extrae sangre usando una solución de citrato de sodio 0,11 M como receptora a una relación de mezcla de citrato de sodio/sangre de 1/9. Se mezcla bien la sangre inmediatamente después de la extracción y se centrifuga durante 15 minutos a aprox. 4000 g. Se separa por pipeteo el sobrenadante.

30 Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (Neoplastin® de la compañía Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la compañía Instrumentation Laboratory). Se incuban los compuestos de ensayo durante 3 minutos a 37 °C con el plasma. A continuación, se desencadena la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determina el momento de inicio de la coagulación. Se estima la concentración de sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del tiempo de protrombina.

40 Se determina el tiempo de trombina (TT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (reactivo trombina de la compañía Roche). Se incuban los compuestos de ensayo durante 3 minutos con el plasma. A continuación, se desencadena la coagulación mediante la adición del reactivo trombina y se determina el momento de inicio de la coagulación. Se estima la concentración que efectúa una duplicación del tiempo de trombina.

45 Se determina el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (reactivo PTT de la compañía Roche). Se incuban los compuestos de ensayo durante 3 minutos a 37 °C con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín). A continuación, se desencadena la coagulación mediante la adición de cloruro de calcio 25 mM y se determina el momento de inicio de la coagulación. Se estima la concentración de sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del APTT.

a.8) Tromboelastografía (tromboelastograma)

55 La tromboelastografía se lleva a cabo con ayuda de un tromboelastógrafo ROTEM de la compañía Pentapharm y los accesorios de cubeta y sonda parte de él. La medida se realiza en sangre entera que se ha extraído anteriormente en tubos Monovette con citrato de sodio de la compañía Sarstedt. Se mantiene la sangre en movimiento en los tubos Monovette con ayuda de un agitador y se preincuba durante 30 min a 37 °C. Se prepara una solución madre 2 M de cloruro de calcio en agua. Se diluye ésta 1:10 con solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %. Para la medición, se disponen 20 µl de esta solución de cloruro de calcio 200 mM en la cubeta (concentración final de cloruro de calcio 12,5 mM). Se añaden 3,2 µl de sustancia o disolvente. Se inicia la medición mediante la adición de 300 µl de sangre completa. Después de la adición, se pipetea de un aldo para otro con puntas de pipeta sin producir burbujas de aire. Se realiza la medición durante 2,5 horas o se detiene al inicio de la fibrinólisis. Para la valoración, se determinan los siguientes parámetros: CT (tiempo de coagulación/ [s]), CFT (tiempo de formación de coágulo/ [s]), MCF (consistencia máxima de coágulo / [mm]) y ángulo alfa [°]. Los puntos de medida se recaban cada 3 segundos y se representan gráficamente en el eje y como MCF [mm] y en el eje x como tiempo [s].

a.9) Inhibición de los factores de coagulación trombina y factor Xa unidos a trombo

70 Los coágulos sanguíneos que se forman antes del inicio de la terapia con anticoagulantes, durante las pausas de la terapia o a pesar de la terapia, contienen grandes cantidades de factores de coagulación que pueden promover una formación progresiva de trombos. Estos factores de crecimiento están sólidamente unidos al trombo y no pueden

eliminarse por lavado. En determinadas situaciones clínicas, puede aparecer por ello un riesgo para los pacientes. En los ensayos mencionados a continuación, pueden detectarse tanto trombina como FXa con actividad biológica (procoagulante) en trombos humanos.

5 Trombos formados *in vitro*

Se forman trombos *in vitro* a partir de plasma humano y se analiza la actividad de los factores de coagulación trombina y FXa unidos. Para ello, se mezclan 300 µl de plasma con 30 µl de vesículas lipídicas y 30 de una solución acuosa de cloruro de calcio en una placa de 48 MTP, y se incuba durante 30 min. Se llevan a cabo ésta y las etapas siguientes a 37 °C y con movimiento constante (300 rpm). Se transfieren los trombos formados a una nueva placa de 48 MTP y se lavan con solución de cloruro de sodio al 0,9 % dos veces durante 10 min, secándose el trombo con papel de filtro entre los procesos de lavado. Se transfiere el trombo a tampón B (tampón Veronal de Owren, 1 % de BSA) y se incuba durante 15 min, se seca con papel de filtro y se incuba durante 30 min en sustancia de ensayo a distintas concentraciones en tampón B. A continuación, se lavan los coágulos dos veces como se describe anteriormente. Se secan los trombos y se transfieren a tampón D: (240 µl de tampón Veronal de Owren, 1 % de BSA y cloruro de calcio 15,6 mM) y con o sin protrombina 0,6 µM durante 45 min. Se detiene la reacción mediante 75 µl de solución de EDTA al 1 %. Se mide la actividad trombina separadamente en trombo en tampón A (Na₂EDTAx2H₂O 7,5 mM, cloruro de sodio 175 mM, 1 % de BSA, pH 8,4) o en el sobrenadante de la última etapa. Para ello, se usa el sustrato I-1120 a concentraciones finales 50 µM y se mide la fluorescencia resultante en un lector de placas de fluorescencia (360/465nm).

La actividad de esta trombina unida a trombo no puede reprimirse a concentraciones terapéuticamente relevantes mediante un inhibidor selectivo de FXa. Por el contrario, ésta puede inhibirse con inhibidores de FIIa/Fxa duales o un inhibidor de FIIa de referencia.

Después de la adición de protrombina, se forma trombina nueva en presencia de FXa unido a trombo (complejo de protrombinasa) que se detecta mediante el sustrato fluorescente. Esta nueva formación de trombina no puede impedirse mediante un inhibidor de trombina puro, sino mediante inhibidores de FIIa/Fxa duales o el inhibidor de referencia inhibidor selectivo de FXa.

Se analiza la eficacia biológica de la actividad trombina unida a trombo mediante la adición de fibrinógeno marcado fluorescente que se transforma en fibrina mediante trombina activa y se une el trombo. Para ello, se forma el trombo como se describe anteriormente y se incuba en 250 µl de una solución de fibrinógeno marcada con Alexa488 (100 µg/ml) y 30 µl de una solución acuosa de cloruro de calcio 100 mM (con o sin sustancias de ensayo a distintas concentraciones). Se mide la fluorescencia del sobrenadante en un lector de placas de fluorescencia a una longitud de onda adecuada. Además, se lavan los trombos cuatro veces respectivamente durante 15 min y se evalúa microscópicamente la fluorescencia. La caída de fluorescencia del sobrenadante y el aumento de fluorescencia de los trombos pueden inhibirse mediante inhibidores de FIIa/Fxa duales, pero no mediante el inhibidor de referencia de FXa.

40 Trombos intracardiacos generados *in vivo* (material de pacientes)

Se repiten los análisis en trombos que se han extraído de pacientes en el marco de operaciones cardiacas del ventrículo izquierdo. Para ello, se descongelan los trombos y se dividen en trozos (10 – 100 mg de peso húmedo). Se usan los trombos, según el protocolo, lavados varias veces o sin lavar y se mide la actividad trombina con el sustrato I-1120 (concentración final 100 µM) análogamente al procedimiento anteriormente descrito.

50 **a.10) Diagnóstico especial de alteraciones de la coagulación y función de órganos en ratones y ratas endotoxémicos**

Complejos de trombina-antitrombina

Los complejos de trombina-antitrombina (en adelante designados como "TAT") son una medida de la trombina formada endógenamente mediante activación de la coagulación. Los TAT se determinan mediante un ensayo ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Se obtiene plasma a partir de sangre con citrato mediante centrifugación. Se añaden 50 µl de tampón de muestra TAT a 50 µl de plasma, se agitan un corto tiempo y se incuban durante 15 min a temperatura ambiente. Se extraen por succión las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). Se sacuden las placas entre los procesos de lavado. Se añade solución de conjugado (100 µl) y se incuba durante 15 min a temperatura ambiente. Se extraen por succión las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). A continuación, se añade sustrato cromogénico (100 µl/pocillo), se incuba durante 30 min en la oscuridad a temperatura ambiente, se añade solución de paro (100 µl/pocillo) y se mide la formación de color a 492 nm (lector de placas Sapphire).

Parámetros de función de órganos

Se determinan distintos parámetros con los cuales pueden extraerse conclusiones sobre la limitación de la función de distintos órganos internos por la toma de LPS, y puede evaluarse el efecto terapéutico de las sustancias de ensayo. Se centrifuga sangre con citrato o eventualmente sangre con heparina-litio y se determinan los parámetros a partir del plasma. Se recabaron normalmente los siguientes parámetros: creatinina, urea, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirubina total, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína total, albúmina total y fibrinógeno. Los valores dan información sobre la función de riñones, hígado, sistema circulatorio y vasos.

Parámetros de inflamación

75 Puede detectarse la extensión de la reacción de inflamación desencadenada por endotoxina a partir del aumento de los mediadores de la inflamación en el plasma, por ejemplo, interleucinas (1, 6, 8 y 10), factor de necrosis tumoral

alfa o proteína quimiotáctica de monocitos 1. Para ello, pueden usarse ELISA o el sistema Luminex.

b) Determinación del efecto antitrombótico (in vivo)

5 **b.1) Modelo de derivación arteriovenosa y hemorragia (ratas de modelo combinado)**

Se anestesian ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB:WU) con un peso de 300-350 g con inactina (150–180 mg/kg). Se desencadena la formación de trombo en una derivación arteriovenosa según los procedimientos descritos por Christopher N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para ello, se exponen la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se pone una derivación extracorpórea mediante un tubo de polietileno de 10 cm de longitud (PE 60) entre ambos vasos. Este tubo de polietileno está ligado a la mitad con un tubo de polietileno adicional de 3 cm de longitud (PE 160) que contiene un hilo de nailon cardado y dispuesto en lazo para la producción de una superficie trombogénica. Se mantiene la circulación extracorpórea durante 15 minutos. Después, se retira la derivación y se pesa inmediatamente el hilo de nailon con el trombo. Se había estimado el peso vacío del hilo de nailon antes del inicio del ensayo.

Para la determinación del tiempo de hemorragia, se corta inmediatamente después de la apertura de la circulación de derivación la punta de la cola de las ratas 3 mm con una cuchilla de afeitar. Se pone la cola en solución fisiológica de sal común calentada a 37 °C y se observa la hemorragia de la herida de corte durante 15 min. Se estiman el tiempo hasta la detención de la hemorragia durante al menos 30 s (tiempo de hemorragia inicial), el tiempo de hemorragia total durante 15 minutos (tiempo de hemorragia acumulado), así como la cantidad de pérdida de sangre mediante determinación fotométrica de la hemoglobina recogida.

Se administran las sustancias de ensayo antes de la colocación de la circulación extracorpórea y del corte de la punta de la cola por vía intravenosa por la vena yugular contralateral en forma de inyección intravenosa rápida única con posterior infusión continua o mediante sonda esofágica a animales despiertos.

c) Ensayo de solubilidad

30 Reactivos necesarios:

• Tampón PBS a pH 7,4: 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo, n° de art. Merck 1.06404.1000), 13,61 g de KH₂PO₄ p.a. (por ejemplo, n° de art. Merck 1.04873.1000) y 83,35 g de NaOH 1 N (por ejemplo, n° de art. de Bernd Kraft GmbH 01030.4000) pesados en un matraz volumétrico de 1 l, rellenado con agua y agitado durante aprox. 1 hora.

• Tampón acetato a pH 4,6: 5,4 g de acetato de sodio x 3 H₂O p.a. (por ejemplo, n° de art. Merck 1.06267.0500) pesado en un matraz volumétrico de 100 ml, disuelto en 50 ml de agua, mezclado con 2,4 g de ácido acético glacial, rellenado hasta 100 ml con agua, comprobado el pH y ajustado el pH a 4,6 en caso necesario.

• Dimetilsulfóxido (por ejemplo, n° de art. Baker 7157.2500)

• Agua destilada.

Preparación de las soluciones de calibración:

45 *Preparación de la solución de partida para las soluciones de calibración (solución madre):* Se pesan con exactitud aprox. 0,5 mg del principio activo en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (n° de art. Eppendorf 0030 120.094) y se mezclan con DMSO hasta una concentración de 600 µg/ml (por ejemplo, 0,5 mg de principio activo + 833 µl de DMSO) y se agita hasta disolución completa mediante un vórtex.

50 *Solución de calibración 1 (20 µg/ml):* Se añaden a 34,4 µl de la solución madre 1000 µl de DMSO y se homogeneiza.

55 *Solución de calibración 2 (2,5 µg/ml):* Se añaden a 100 µl de la solución de calibración 1 700 µl de DMSO y se homogeneiza.

Preparación de las soluciones de muestra:

60 *Solución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en tampón PBS a pH 7,4:* Se pesan con exactitud aprox. 5 mg del principio activo en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (n° de art. Eppendorf 0030 120.094) y se añade tampón PBS a pH 7,4 hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de tampón PBS a pH 7,4).

65 *Solución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en tampón acetato de pH 4,6:* Se pesan con exactitud aprox. 5 mg del principio activo en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (n° de art. Eppendorf 0030 120.094) y se añade tampón acetato de pH 4,6 hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de tampón acetato a pH 4,6).

70 *Solución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en agua:* Se pesan con exactitud aprox. 5 mg del principio activo en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (n° de art. Eppendorf 0030 120.094) y se añade agua hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de agua).

Realización:

75 Se agitan las soluciones de muestra así preparadas durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador termostatzable (por ejemplo, Eppendorf Thermomixer Comfort n° de art. 5355 000.011 con bloque intercambiable n° de art. 5362.000.019) a 20 °C. Se extraen de estas soluciones 180 µl y se transfieren a tubos de centrifugación

Beckman Polyallomer (nº de art. 343621). Se centrifugan estas soluciones durante 1 hora a aprox. 223.000 *g (por ejemplo, ultracentrífuga Beckman Optima L-90K con rotor de tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). Se extraen de cada solución de muestra 100 µl de sobrenadante y se diluyen 1:5, 1:100 y 1:1000 con el disolvente usado respectivamente (agua, tampón PBS a 7,4 o tampón acetato de pH 4,6). Se realiza con cada solución un envasado en un recipiente adecuado para la analítica de HPLC.

Analítica:

Se analizan las muestras mediante HPLC-FI. Se cuantifican mediante una curva de calibración de dos puntos del compuesto de ensayo en DMSO. Se expresa la solubilidad en mg/l.

Secuencia de análisis:

1. Solución de calibración a 2,5 mg/ml
- 2.
3. Solución de calibración a 20 µg/ml
- 4.
5. Solución de muestra 1:5
- 6.
7. Solución de muestra 1:100
- 8.
9. Solución de muestra 1:1000
- 10.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuaternaria (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 50 x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0–0,5 min 85 % de A, 15 % de B; pendiente: 0,5-3 min 10 % de A, 90 % de B; 3–3,5 min 10 % de A, 90 % de B; pendiente: 3,5-4 min 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min 85 % de A, 15 % de B.

Procedimiento HPLC para bases:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuaternaria (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 x 2,1 mm, 3,5 µ; temperatura: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l; eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,75 ml/min; gradiente: 0–0,5 min 98 % de A, 2 % de B; pendiente: 0,5-4,5 min 10 % de A, 90 % de B; 4,5–6 min 10 % de A, 90 % de B; pendiente: 6,5-6,7 min 98 % de A, 2 % de B; 6,7-7,5 min 98 % de A, 2 % de B.

d) Determinación de la farmacocinética (*in vivo*)

Para la determinación de la farmacocinética *in vivo*, se administran por vía intravenosa u oral a ratones, ratas, perros o monos las sustancias de ensayo disueltas en distintos agentes de formulación (por ejemplo, plasma, etanol, DMSO, PEG400, etc.) o mezclas de estos solubilizantes. Se realiza la administración intravenosa a elección en forma de inyección intravenosa rápida o infusión. Las dosis administradas se encuentran en el intervalo de 0,1 a 5 mg/kg. Se extraen muestras de sangre mediante un catéter o en forma de plasma post-mortem en distintos momentos durante un intervalo de hasta 26 h. Además, se obtienen parcialmente también muestras de órganos, tejidos y orina. Se realiza la determinación cuantitativa de las sustancias en las muestras de ensayo mediante muestras calibradas que se adaptan a la matriz respectiva. Las proteínas contenidas en las muestras se separan mediante precipitación con acetonitrilo o metanol. A continuación, se separan las muestras mediante HPLC en un dispositivo 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, EE.UU) usando columnas de fase inversa. El sistema de HPLC está acoplado mediante una interfaz Turbo Ion Spray con un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania). Se realiza la valoración de la variación con el tiempo de la concentración de plasma usando un programa de valoración cinética validado.

Se analiza la afinidad de una sustancia por una proteína de transporte mediante ensayo *in vitro* en un ensayo de flujo usando células caco-2 o células que sobreexpresan un transportador específico (Troutman MD, Thakker DR, Pharm. Res. 20 (8) 1210- 1224 (2003); Schwab D, Fischer H, Tabatabaei A, Poli S, Huwyler J, J. Med. Chem. 46, 1716-1725 (2003); Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, Pulido MM, Molina AJ, Alvarez AI, Schinkel AH, Drug Metab. Dispos. 33 (5) 614- 618 (2005)). Para ello, se cultivan las células en placas de filtro de 24 o 96 pocillos durante 4 a 15 días. Para la determinación de la permeación, se añaden las sustancias en tampón HEPES de forma apical (A) o basal (B) a las células y se incuban durante 2 h. Después de 0 h y 2 h, se toman muestras de los compartimentos cis y trans y se analizan mediante CL-EM/EM. Se calcula el valor de Papp mediante la fórmula publicada por Schwab y col.. Se clasifica una sustancia como de transporte activo si la relación de Papp (B-A)/Papp (A-B) es > 2 o < 0,5.

e) Determinación del efecto en la endotoxemia (*in vivo*)

Se lleva a cabo el análisis en ratas o ratones. En el modelo de ratones (NMRI, machos), se administra por vía intraperitoneal LPS (*Escherichia coli* serotipo 055:B5, Sigma-Aldrich) a 50 mg/kg. Se administran las sustancias de ensayo hasta 1 hora antes de la inyección de LPS por vía intravenosa en la vena de la cola, por vía subcutánea, interaperitoneal o mediante sonda nasogástrica. 4 horas después de la administración de LPS, se anestesia el animal (Ketavet/Rompun) y se abre quirúrgicamente el abdomen. Se inyecta solución de citrato de sodio (al 3,2 % p/v) (fórmula: peso corporal en g / 13 veces 100 µl) en la vena cava inferior y se extrae sangre después de 30 s (aprox. 1 ml). Se determinan a partir de la sangre distintos parámetros, por ejemplo, los componentes sanguíneos celulares (particularmente eritrocitos, leucocitos y trombocitos), el nivel de lactato, la activación de la coagulación (TAT) o parámetros de disfunción de órganos o de insuficiencia de órganos y mortalidad.

f) Descripción metodológica de ensayos de DIC en rata

5 Se inyecta por vía intravenosa en ratas Wistar macho LPS (*E. coli* O55 B5, fabricante Sigma, disuelto en PBS) a una dosificación de 250 µg/kg en la vena de la cola (volumen de administración 2 ml/kg). Se administra la sustancia de ensayo disuelta en PEG 400/H₂O a 60 %/40 % por vía oral (volumen de administración 5 ml/kg) 30 minutos antes de la inyección de LPS. 1, 5 o 4 horas después de la inyección de LPS, se desangran los animales con anestesia letal (Trapanal[®] 100 mg/kg i.p.) mediante punción cardiaca y se obtiene el plasma con citrato para la determinación de fibrinógeno, PT, TAT y recuento de plaquetas. Opcionalmente, se obtiene el suero para la determinación de las enzimas hepáticas, parámetros de función renal y citocinas. Se determinan TNF α y IL-6 con ELISA obtenibles comercialmente (R&D Systems).

15 Pueden medirse también parámetros directos de la función de órganos, por ejemplo, presiones ventriculares izquierda y derecha, presión arterial, excreción de orina y gases sanguíneos y estado ácido/base.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse del modo siguiente en preparados farmacéuticos:

20 Comprimidos:Composición:

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

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

Preparación:

30 Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Se mezcla en granulado después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato del comprimido, véase anteriormente). Se usa como valor de referencia para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.

35 Suspensión de administración oral:Composición:

40 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel[®] (goma xantana de la compañía FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 10 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

45 Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza la adición de agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel durante aprox. 6 h.

50 Solución de administración oral:Composición:

55 500 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 corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

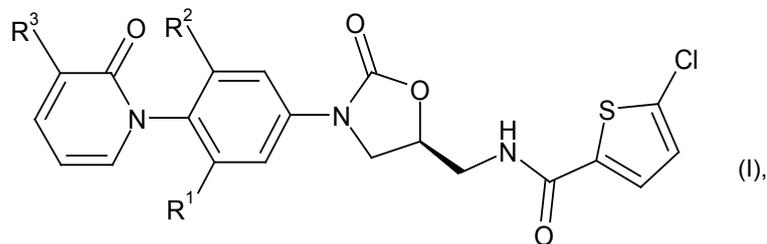
60 Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

65 Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución isotónica de cloruro de sodio, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se esteriliza por filtración la solución y se envasa en envases de inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



5

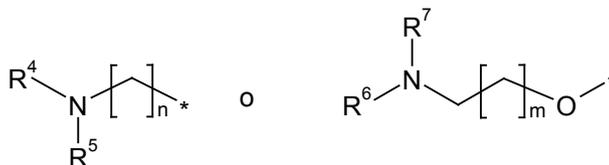
en la que

10 R^1 representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, metoximetilo o etoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

15 R^3 representa un grupo de fórmulas



20 en las que

* es el punto de unión al anillo de oxipiridina,

n representa el número 1, 2, 3 o 4,

25 m representa el número 1 o 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxi-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

30 R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

35 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-1-ilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxi-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

40 R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

45 R^6 y R^7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-1-ilo,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

50

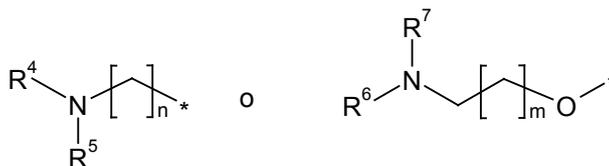
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

55 R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmulas

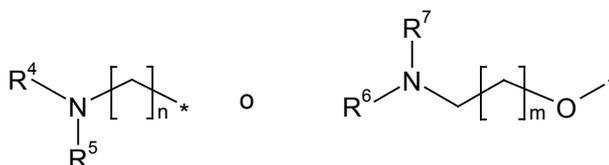


en las que

- 5 * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,
- n representa el número 1, 2 o 3,
- 10 m representa el número 1 o 2,
- o
- 15 R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,
- R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,
- o
- 20 R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxipiperidin-1-ilo,
- 25 R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,
- R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,
- o
- 30 R^6 y R^7 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metilpiperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxipiperidin-1-ilo,
- 35 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque

- 40 R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,
- R^2 representa hidrógeno o metilo,
- y
- 45 R^3 representa un grupo de fórmulas



50 en las que

- * es el punto de unión al anillo de oxopiridina,
- n representa el número 1, 2 o 3,
- 55 m representa el número 1 o 2,
- R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,
- 60 R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,
- R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxi-1-ilo, 2-metoxiet-

1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

5 o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**

R¹ representa metilo o metoxi,

10

R² representa hidrógeno,

o

15

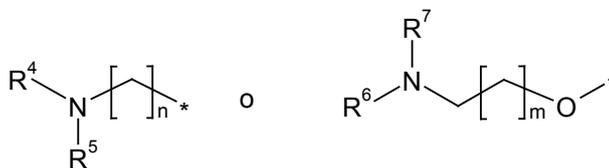
R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

y

20

R³ representa un grupo de fórmulas



25 en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

30

n representa el número 2,

m representa el número 1,

R⁴ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

35

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

40

R⁷ representa hidrógeno,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**

45

R¹ representa metoximetilo,

R² representa hidrógeno,

o

50

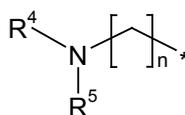
R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

55

y

R³ representa un grupo de fórmula



60

en la que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

R⁴ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

5 R⁵ representa hidrógeno,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**

10 R¹ representa metilo,

R² representa hidrógeno,

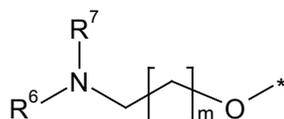
15 o

R¹ representa metilo,

R² representa metilo,

20 y

R³ representa un grupo de fórmula



25

en la que

* es el punto de unión al anillo de oxipiridina,

30

m representa el número 1,

R⁶ representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

35

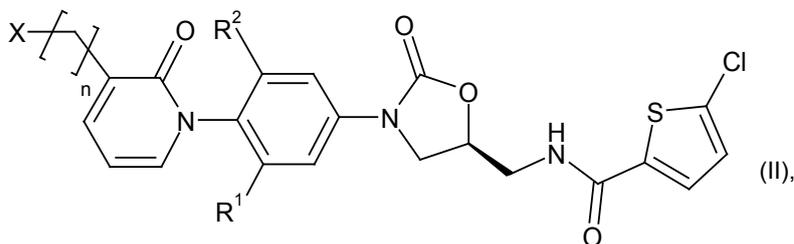
R⁷ representa hidrógeno,

o una de sus sales, solvatos o los solvatos de sus sales.

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se hace reaccionar

40

[A] un compuesto de la fórmula



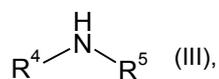
45

en la que n, R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y

X representa hidroxilo o bromo,

50

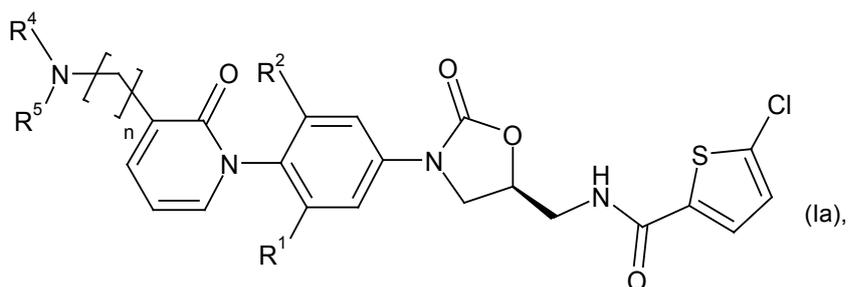
con un compuesto de fórmula



55

en la que R⁴ y R⁵ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

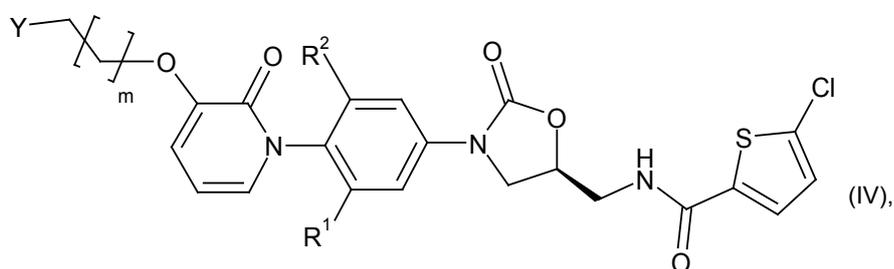
dando un compuesto de fórmula



en la que n, R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

5 o se hace reaccionar

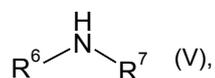
[B] un compuesto de fórmula



10 en la que m, R¹ y R² tienen el significado dado en la reivindicación 1, y

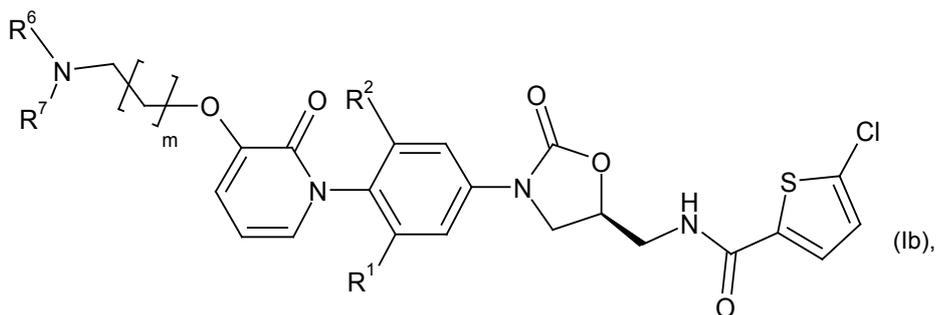
Y representa hidroxilo o cloro,

15 con un compuesto de fórmula



20 en la que R⁶ y R⁷ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

dando un compuesto de fórmula



25 en la que m, R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen el significado dado en la reivindicación 1.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

30 9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

35 11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*.

12. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
- 5 13. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un principio activo adicional.
14. Medicamento según la reivindicación 12 o 13 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
- 10 15. Procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, **caracterizado porque** se añade una cantidad anticoagulante eficaz de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 15 16. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar.
- 20 17. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de sepsis, síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica séptica, insuficiencia orgánica séptica e insuficiencia multiorgánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC (coagulación intravascular diseminada) y/o de insuficiencia orgánica séptica.
18. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.