(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 399 069**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2007** **E 07801837 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2084154**

(54) Título: **Derivados profarmacológicos de aminoacilo y medicamentos para el tratamiento de enfermedades tronboembólicas**

(30) Prioridad:

24.08.2006 DE 102006039589

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2013

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LERCHEN, HANS-GEORG;
KRENZ, URSULA;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ y
PERZBORN, ELISABETH

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 069 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

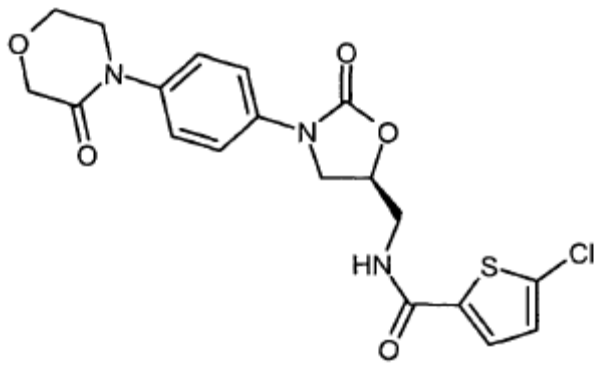
Derivados profarmacológicos de aminoacilo y medicamentos para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas

La presente invención se refiere a derivados profarmacológicos de 5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il)metil)tiofen–2–carboxamida, a procedimientos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como su uso para producir medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de enfermedades tromboembólicas.

Los profármacos son derivados de un principio activo que atraviesan in vivo una biotransformación en una o varias etapas de tipo enzimático y/o químico, antes de liberar el principio activo real. Un resto de profármaco se usa, por lo general para mejorar el perfil de propiedades del principio activo de base [P. Ettmayer et al., J. Med. Chem. 47, 2393 (2004)]. A fin de obtener un perfil de acción óptimo, se deben armonizar de forma muy precisa tanto el diseño del resto de profármaco así como el mecanismo pretendido de liberación respecto del principio activo individual, la indicación, el sitio de acción y la vía de administración. Se administra una gran cantidad de medicamentos como profármacos que presentan una mejorada biodisponibilidad respecto del principio activo de base, por ejemplo, lograda por medio de una mejora del perfil fisicoquímico, especialmente la solubilidad, las propiedades de absorción activas o pasivas o la distribución específica de los tejidos. De la exhaustiva literatura sobre profármacos, se ha de mencionar, a modo de ejemplo: H. Bundgaard (Ed.), Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

La 5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)tiofen–2–carboxamida [BAY 59–7939, compuesto (A)] es un inhibidor directo de eficacia oral del factor Xa de serina proteasa que ejerce una función esencial en la regulación de la coagulación. El compuesto se halla actualmente en profunda investigación clínica como posible nuevo principio activo medicamentoso para la prevención y la terapia de enfermedades tromboembólicas [S. Roehrig et al., J. Med. Chem. 48, 5900 (2005)].

A)

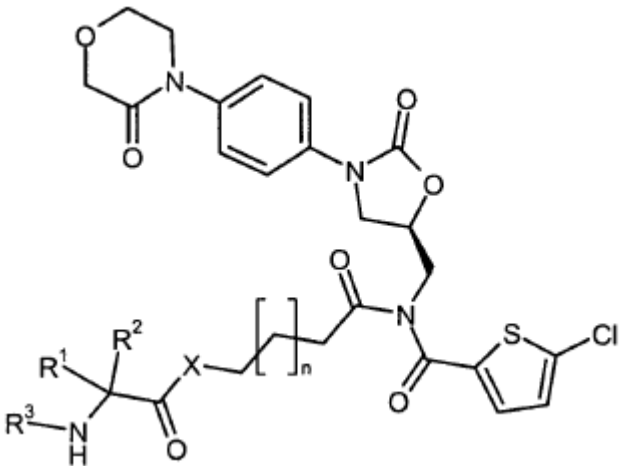


(A)

Sin embargo, el compuesto (A) presenta sólo una limitada solubilidad en agua y medios fisiológicos, lo cual dificulta por ejemplo una administración intravenosa del principio activo. Por ello, era objetivo de la presente invención la identificación de derivados o profármacos del compuesto (A) que poseyeran una solubilidad mejorada en los medios mencionados y que permiten, al mismo tiempo, después de la administración, una liberación controlada del principio activo (A) en el organismo del paciente.

En el documento WO 2005/028473, se describen profármacos de aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas que sirven para aumentar la biodisponibilidad oral. En el documento WO 01/00622, se dan a conocer profármacos de acilo de inhibidores de carbamato de la inosin–5'–monofosfato–deshidrogenasa. Otro tipo de profármacos de amida para oxazolidinonas que liberan el principio activo de base a través de un mecanismo de activación en varias etapas se describe en el documento WO 03/006440. En A. H. Kahns y col., Int. J. Pharmaceutics 71, 1991, 31-43 se describen derivados de N-acilo como formas de profármaco para amidas.

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



(I),

en la que

n representa el número 1 ó 2,

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH,

R^1 representa el grupo lateral de un α–aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa hidrógeno, o

R^1 y R^3 están unidos a través de un grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$ y forman, junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros,

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

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

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende, por ello, los enantiómeros o diastereómeros y sus correspondientes mezclas. De estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, se pueden aislar los componentes unitarios estereoméricos de manera conocida.

Siempre que los compuestos según la invención puedan presentarse como formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren, en el marco de la presente invención, sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. También quedan comprendidas sales que en sí no son apropiadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que se pueden usar, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos según la invención.

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

Como solvatos se designan, en el marco de la invención, aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren, en el marco de la presente invención, los hidratos.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, siempre que no se especifique otra cosa, tienen el siguiente significado:

El grupo lateral de un α–aminoácido en el significado de R^1 comprende tanto los grupos laterales de los α–aminoácidos naturales, como también los grupos laterales de homólogos e isómeros de estos α–aminoácidos. El α–aminoácido puede estar presente en este caso tanto en la configuración L como también en la configuración D o como mezcla de las formas L y D. Como grupos laterales se han de mencionar, a modo de ejemplo: hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan–2–ilo (valina), propan–1–ilo (norvalina), 2–metilpropan–1–ilo (leucina), 1–metilpropan–1–ilo (isoleucina), butan–1–ilo (norleucina), fenilo (2–fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p–hidroxibencilo

(tirosina), indol–3–ilmetilo (triptófano), imidazol–4–ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2–hidroxietilo (homoserina), 1–hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiometilo (S–metilcisteína), 2–mercaptoetilo (homocisteína), 2–metiltioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2–carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2–carboxietilo (ácido glutámico), 4–aminobutan–1–ilo (lisina), 4–amino–3–hidroxibutan–1–ilo (hidroxilisina), 3–aminopropan–1–ilo (ornitina), 3–guanidinopropan–1–ilo (arginina), 3–ureidopropan–1–ilo (citrulina). Los grupos laterales de α–aminoácidos en el significado de R^2 son hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan–2–ilo (valina), propan–1–ilo (norvalina), imidazol–4–ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 1–hidroxietilo (treonina), carbamoilmetilo (asparagina), 2–carbamoiletilo (glutamina), 4–aminobutan–1–ilo (lisina), 3–aminopropan–1–ilo (ornitina), 3–guanidinopropan–1–ilo (arginina). Se prefiere la configuración L.

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

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en la que

n representa el número 1 ó 2,

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH,

R^1 representa hidrógeno, metilo, propan–2–ilo, propan–1–ilo, 2–metilpropan–1–ilo, imidazol–4–ilo, metilo, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, carboximetilo, 2–carboxietilo, carbamoilmetilo, 2–carbamoiletilo, 4–aminobutan–1–ilo, 3–aminopropan–1–ilo, 3–guanidinopropan–1–ilo, bencilo o 4–hidroxibencilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa hidrógeno, o

R^1 y R^3 están unidos a través de un grupo $(CH_2)_3$– o $(CH_2)_4$ y forman junto con el átomo de nitrógeno o de carbono al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros,

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

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en la que

n representa el número 1 ó 2,

X representa NH,

R^1 representa hidrógeno, metilo, propan–2–ilo, 2–metilpropan–1–ilo, imidazol–4–ilmetilo, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, carboximetilo, 2–carboxietilo, carbamoilmetilo, 2–carbamoiletilo, 4–aminobutan–1–ilo, bencilo o 4–hidroxibencilo,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa hidrógeno,

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

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que n representa el número 2.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que X representa NH.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, metilo, propan–2–ilo, 2–metilpropan–1–ilo, imidazol–4–ilmetilo, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, carboximetilo, 2–carboxietilo, carbamoilmetilo, 2–carbamoiletilo, 4–aminobutan–1–ilo, 3–guanidinopropan–1ilo, bencilo o 4–hidroxibencilo.

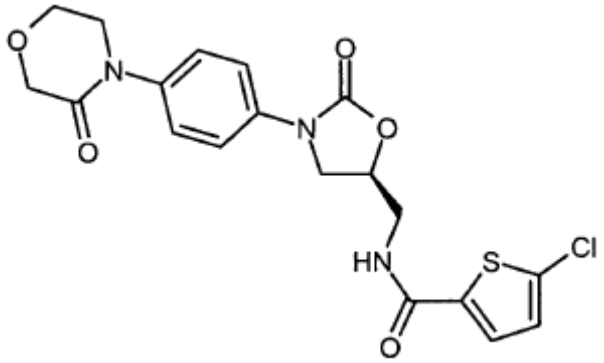
También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, metilo, propan–2–ilo, 2–metilpropan–1–ilo, imidazol–4–ilmetilo, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, carboximetilo, 2–carboxietilo, carbamoilmetilo, 2–carbamoiletilo, 4–aminobutan–1–ilo, bencilo o 4–hidroxibencilo.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 representa hidrógeno.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 representa hidrógeno.

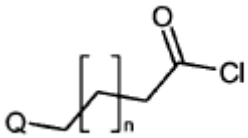
Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque

[A] se convierte el compuesto de la fórmula



(A)

primero en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de la fórmula



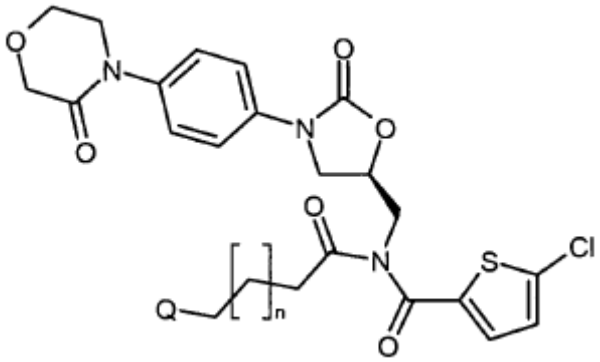
(II),

en la que n tiene el significado indicado con anterioridad,

y

Q representa un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo,

en un compuesto de la fórmula

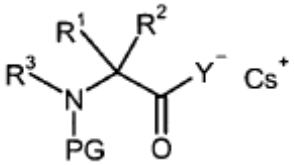


(III),

en la que n y Q tienen el significado indicado con anterioridad,

luego se le hace reaccionar según el procedimiento

[A1] en un disolvente inerte con la sal de cesio de un ácido α–aminocarboxílico o un ácido α–aminotiocarboxílico de la fórmula



(IV),

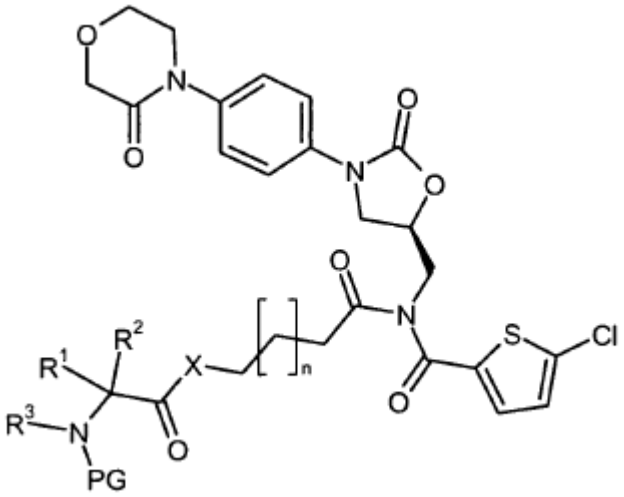
en la que R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad,

PG representa un grupo protector de amino como, por ejemplo, terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)

e

Y representa O o S,

dando un compuesto de la fórmula

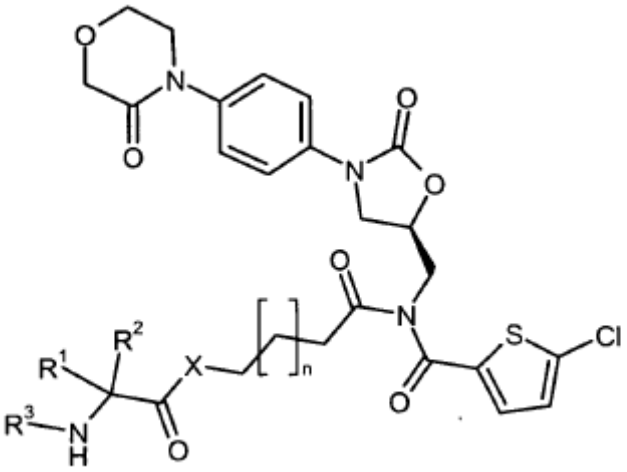


(V),

en la que n, R^1, R^2, R^3 y PG tienen el significado indicado con anterioridad, y

X representa O o S,

y luego se elimina el grupo protector PG según procedimientos usuales, obteniendo un compuesto de la fórmula



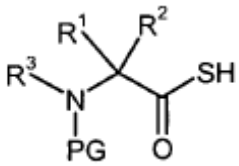
(I-A),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad, y

X representa O o S,

o

[A2] en un disolvente inerte en presencia de una base con un ácido α–aminotiocarboxílico de la fórmula

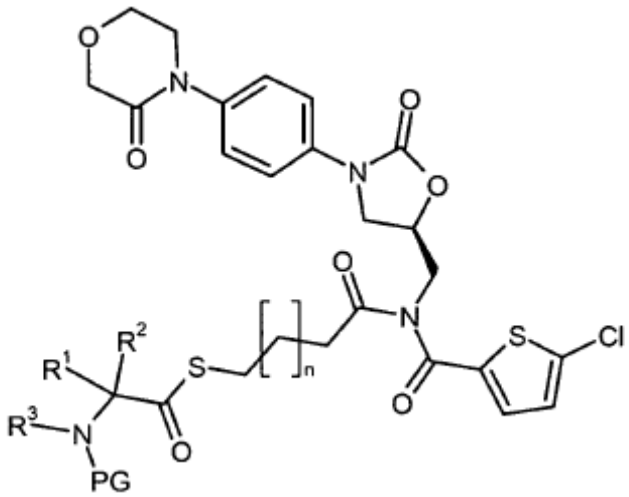


(VI),

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad,

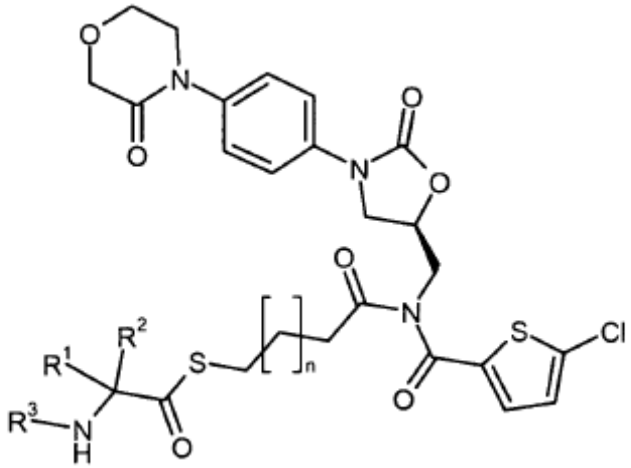
PG representa un grupo protector de amino como, por ejemplo, terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z),

dando un compuesto de la fórmula



(V-A),

en la que n, R^1, R^2, R^3 y PG tienen el significado indicado con anterioridad, y luego se libera el grupo protector PG según procedimientos usuales obteniendo un compuesto de la fórmula

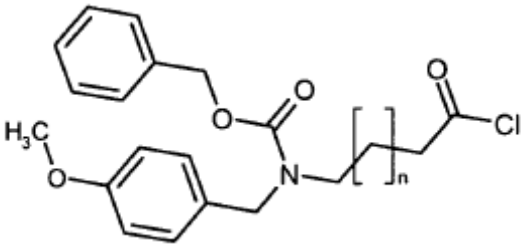


(I-A),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad,

o

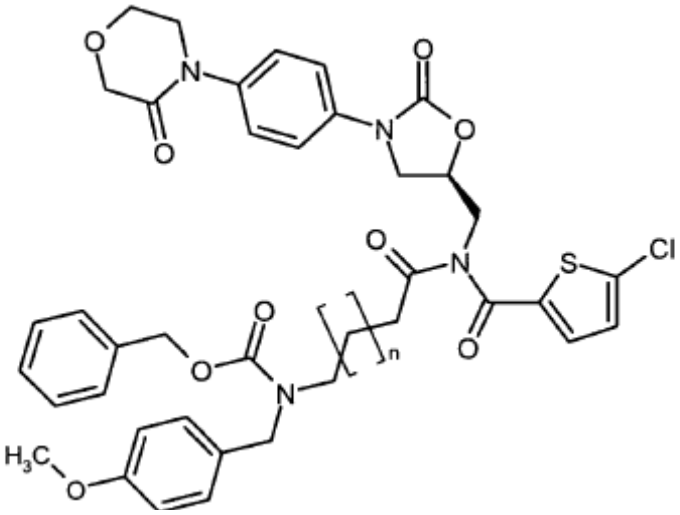
[B] el compuesto (A) se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia dando una base con un compuesto de la fórmula



(VII),

en la que n tiene el significado indicado con anterioridad,

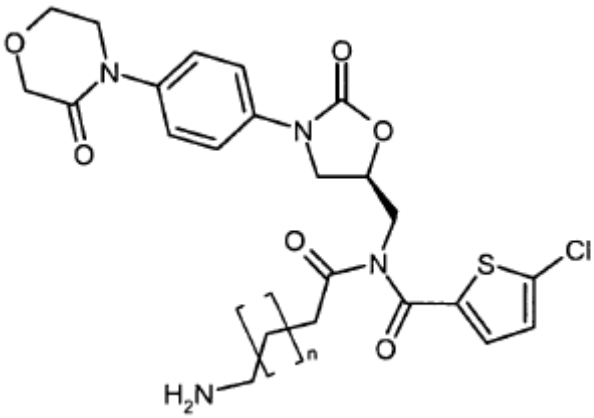
en un compuesto de la fórmula



(VIII),

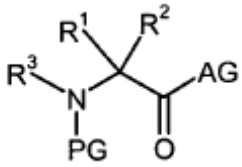
en la que n tiene el significado indicado con anterioridad,

luego se eliminan los grupos protectores según procedimientos usuales obteniendo un compuesto de la fórmula



(IX),

en la que n tiene el significado indicado con anterioridad, y luego se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto de la fórmula



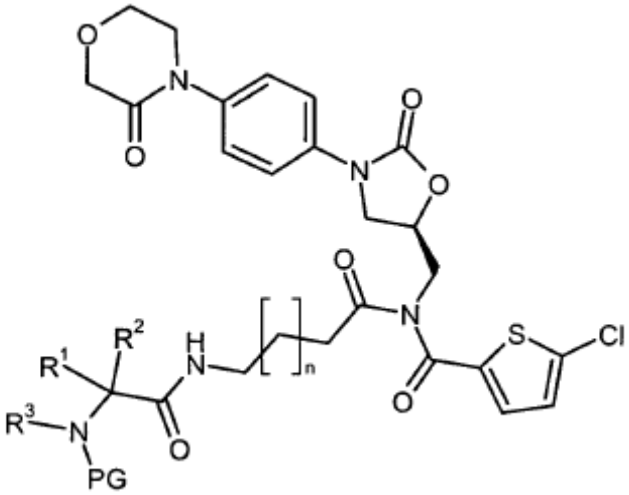
(X),

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad,

AG representa hidroxi o halógeno, con preferencia cloro o bromo o junto con el grupo carbonilo forma un éster activo, con preferencia éster de N–hidoxisuccinimida, o un anhídrido mixto, con preferencia un éster alquílico de ácido carbónico, con preferencia especial un éster etílico de ácido carbónico, y

PG representa un grupo protector de amino como, por ejemplo, terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z),

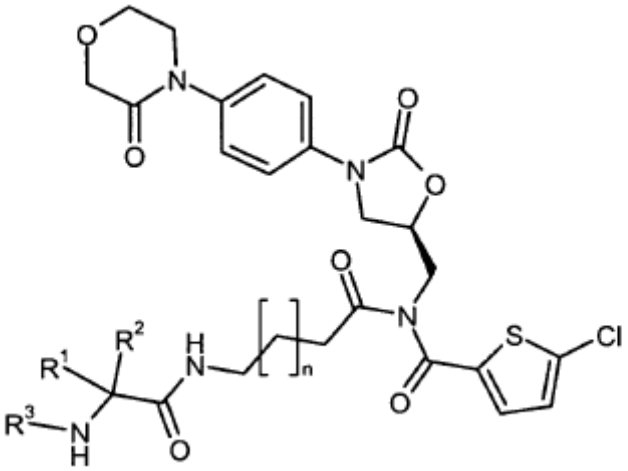
obteniendo un compuesto de la fórmula



(XI)

en la que n, R^1, R^2, R^3 y PG tienen el significado indicado con anterioridad,

y luego se libera el grupo protector PG según procedimientos usuales obteniendo un compuesto de la fórmula



(I-B),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad,

y se convierten los compuestos de la fórmula (I–A) o bien (I–B) resultantes eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I–A), (I–B) y (IX) también pueden estar presentes en forma de sus sales. Estas sales también se pueden convertir eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases en la base libre.

Los grupos funcionales eventualmente existentes en el resto R^1 pueden estar presentes en las secuencias de reacción previamente descritas, en caso de ser conveniente o necesario, también en forma temporalmente protegida. La incorporación y eliminación de estos grupos protectores, como también el grupo protector PG se realizan en este caso según procedimientos usuales conocidos de la química de los péptidos [ver, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer–Verlag, Berlín, 1984].

Estos grupos protectores eventualmente existentes en R^1 se pueden eliminar en este caso al mismo tiempo con la separación de PG o en una etapa de reacción separada antes o después de la separación de PG.

Como grupo protector de amino PG se usa preferentemente en los procedimientos anteriores con preferencia terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z). La separación de estos grupos protectores, así como la separación de los grupos protectores en la etapa de procedimiento (VIII) → (X) se lleva a cabo según procedimientos usuales, con preferencia por reacción con un ácido fuerte como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como dioxano, diclorometano o ácido acético.

Como disolventes inertes se usan en las etapas de procedimiento (A) + (II) → (III) y (A) + (VII) → (VIII) preferentemente tetrahidrofurano, N,N–dimetilformamida o dimetilsulfóxido; se prefiere en especial la N,N–dimetilformamida. Como base es apropiado en estas reacciones en especial el hidruro de sodio. Las reacciones mencionadas se realizan en general en un rango de temperaturas de 0 ºC a +40 ºC a presión normal.

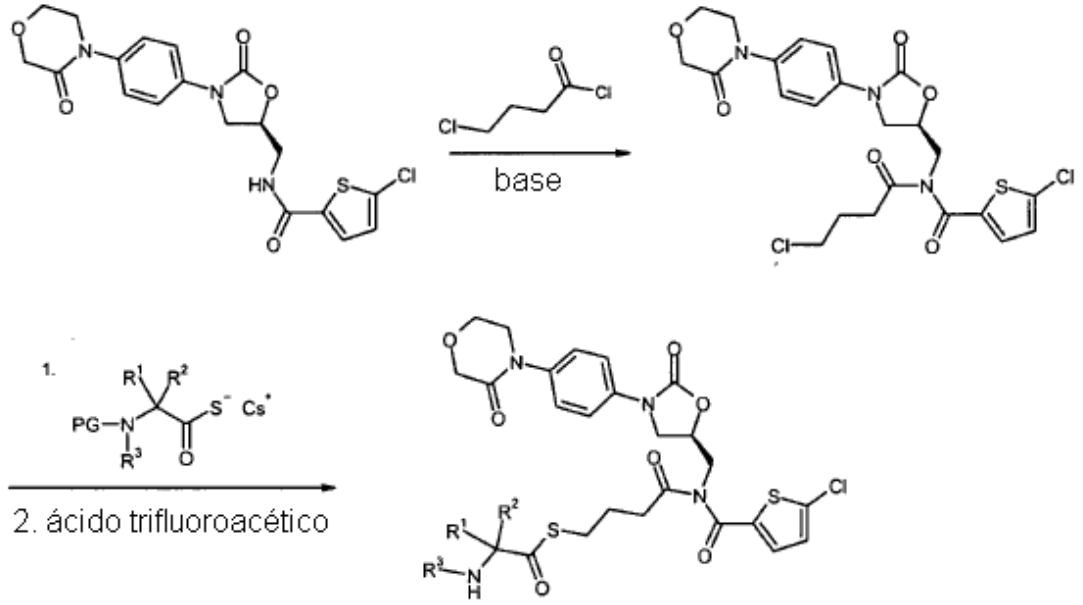
Como disolventes inertes se usan en las etapas de procedimiento (III) + (VI) → (V–A) y (IX) + (X) → (XI) preferentemente tetrahidrofurano, N,N–dimetilformamida o dimetilsulfóxido; se prefiere en especial la N,N–dimetilformamida. Como base es apropiada en estas reacciones en especial la etildiisopropilamina. Las reacciones mencionadas se llevan a cabo en general en un rango de temperaturas de 0 ºC a +40 ºC a presión normal.

La etapa de procedimiento (III) + (IV) → (V) se realiza, con preferencia, en N,N–dimetilformamida como disolvente. En general, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de 0 ºC a +50 ºC, con preferencia de +20 ºC a +50 ºC, a presión normal. La reacción también se puede ejecutar ventajosamente bajo tratamiento con ultrasonido.

Los compuestos de las fórmulas (II), (IV), (VI), (VII) y (X) se pueden obtener en comercios, son conocidos de la literatura o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos usuales en la literatura. La preparación de los compuestos (A) se describe en S. Roehrig et al., J. Med. Chem. 48, 5900 (2005).

La preparación de los compuestos según la invención se puede visualizar por medio del siguiente esquema de síntesis:

Esquema:



Los compuestos según la invención y sus sales representan profármacos útiles del compuesto de principio activo (A). Presentan, por un lado, una buena estabilidad, por ejemplo, a pH 4 y, por otro, muestran una eficiente conversión en el compuesto de principio activo (A) in vivo. Más allá de ello, los compuestos según la invención poseen una buena solubilidad en agua y otros medios fisiológicamente tolerables, lo cual los hace apropiados para una aplicación terapéutica en especial, una aplicación intravenosa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, con preferencia de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

Entre las “enfermedades tromboembólicas” en el sentido de la presente invención se cuentan, en especial, afecciones como infarto cardíaco con aumento del segmento ST (STEMI) y sin aumento del segmento ST (non–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 venosas renales, ataques isquémicos transitorios, así como accidente cerebral trombótico y tromboembólico.

Las sustancias también son apropiadas, por ello, para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas tales como, por ejemplo, isquemias cerebrales, ataque apopléjico y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación auricular, y aquellas que se someten a una cardioversión, también en pacientes con cardiopatías o cardiopatías artificiales. Más allá de ello, los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

Las complicaciones tromboembólicas aparecen también en las anemias hemolíticas microangiopáticas, circulación sanguínea extracorpórea como hemodiálisis, así como prótesis de las válvulas del corazón.

Además, los compuestos según la invención también se usan para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato motor, más allá de ello, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos según la

invención se pueden usar para la inhibición del crecimiento tumoral y la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular asociada a 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 caso de pacientes con tumores, en especial aquellos que se someten a grandes intervenciones quirúrgicas o una quimioterapia o una radioterapia.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas, usando los compuestos según la invención.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto según la invención y uno o varios otros principios activos, en especial para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos de combinación apropiados se han de mencionar, a modo de ejemplo y con preferencia:

• hipolipidemiantes, en especial inhibidores de la HMG–CoA–(3–hidroxi–3–metilglutaril–coenzima A)–reductasa;

• agentes terapéuticos coronarios / vasodilatadores, en especial inhibidores de la ACE (enzima convertidora de la angiotensina); antagonistas del receptor de AII (angiotensina II); antagonistas β–adrenoceptores; antagonistas alfa–1–adrenoceptores; diuréticos; bloqueadores del canal de calcio; sustancias que producen un aumento del guanosinmonofosfato cíclico (cGMP), como por ejemplo estimulantes de la guanilatociclasa soluble;

• activadores del plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y compuestos que aumentan la trombólisis / fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno (inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (inhibidores TAFI);

• sustancias de acción anticoagulante (anticoagulantes);

• sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación trombocítica);

• antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de la glutoproteína IIb/IIIa);

• así como antiarrítmicos.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, usualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, así como su uso para los fines antes mencionados.

Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Para este finalidad también se pueden aplicar de forma apropiada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar o nasal. Para estas vías de administración, se pueden administrar los compuestos según la invención en formas de administración apropiadas.

Para la administración oral, son apropiadas las formas de aplicación que funcionan según el estado de la técnica y que suministran rápidamente y/o de forma modificada los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con revestimientos resistentes a los jugos gástricos o de rápida disolución o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o comprimidos/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede realizar evitando la etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o incorporando una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral, son apropiadas como formas de administración, por ejemplo, preparaciones inyectables y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración, son apropiadas, por ejemplo, formas medicamentosas para inhalación como, por ejemplo, inhaladores de polvos, nebulizadores, o formas medicamentosas de administración nasal como gotas, soluciones o sprays nasales.

Se prefiere la administración parenteral, en especial la aplicación intravenosa.

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

En general, resultó ventajoso administrar, con una administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En el caso de una administración oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con preferencia muy especial, de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, también puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la aplicación. De esta manera, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que, en otros casos, se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable dividirlas en varias aplicaciones individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a estos ejemplos.

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre que no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución e indicaciones de concentraciones de soluciones líquido–líquido se refieren, en cada caso, al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Boc	terc–butoxicarbonilo
DMF	N,N–dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en el caso del rendimiento)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida a alta presión, de alto rendimiento
EM-CL	Espectrometría de masa acoplada con cromatografía líquida
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masa
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón activado
cuant.	Cuantitativo
TA	Temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en caso de HPLC)
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una mezcla)
Z	benciloxicarbonilo

Procedimientos de EM-CL y HPLC:

Procedimiento 1a (HPLC preparativa): columna: VP 250/21 Nukleodur 100–5 C18 ec, Macherey & Nagel N.º 762002; eluyente A: agua / 0,01 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo / 0,01 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 0 min 0 % de B → 20 min 20 % de B → 40 min 20 % de B → 60 min 30 % de B → 80 min 30 % de B → 90 min 100 % de B → 132 min 100 % de B; flujo: 5 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 1b (HPLC preparativa): columna: SymmetryPrep™ C18 7 µM; 19 x 300 mm; Waters; eluyente A: agua / 0,01 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo / 0,01 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 0 min 0 % B → 20 min 20 % de B → 40 min 20 % de B → 60 min 30 % de B → 80 min 30 % de B → 90 min 100 % de B → 132 min 100 % de B; flujo: 5 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC analítica): columna: XTerra 3,9 x 150 WAT 186000478; eluyente A: 10 ml de ácido perclórico al 70 % en 2,5 litros de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 20 % de B → 1 min 20 % de B → 4 min 90 % de B → 9 min 90 % de B; temperatura: temperatura ambiente; flujo: 1 ml/min. En la variante procedimiento 2a, la columna se eluye a una temperatura de 40 ºC.

Procedimiento 3 (EM-CL): Instrumento: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: HP serie 1100 ; 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; temperatura: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (EM-CL): Instrumento: Micromass ZQ con HPLC HP serie 1100 UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro–RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 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; temperatura: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (EM-CL): 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; temperatura: 50 ºC; detección UV: 208–400 nm.

Procedimiento 6 (EM-CL): tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo 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; temperatura: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (HPLC quiral, analítica): fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) a base de poli(N–metacriloil–L–leucin–diciclopropilmetilamida); eluyente: isohexano / acetato de etilo 35:65 (v/v); temperatura: 24 ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 8 (HPCL quiral, analítica): fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) a base de poli(N–metacriloil–L–leucin–terc.–butilamida); eluyente: isohexano / acetato de etilo 35:65 (v/v); temperatura: 24 ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 9 (HPCL quiral, analítica): fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) a base de poli(N–metacriloil–L–leucin–terc.–butilamida); eluyente: isohexano / acetato de etilo 65:35 (v/v); temperatura: 24 ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 10 (HPCL quiral, preparativa): fase de gel de sílice quiral (670 mm x 40 mm) a base de poli(N–metacriloil–L–leucin–diciclopropilmetilamida); eluyente: isohexano / acetato de etilo 25:75 (v/v); temperatura: 24 ºC; flujo: 80 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 11 (HPCL quiral, preparativa): fase de gel de sílice quiral (670 mm x 40 mm) a base de poli(N–metacriloil–L–leucin–terc.–butilamida); eluyente: isohexano / acetato de etilo 65:35 (v/v); temperatura: 24 ºC; flujo: 50 ml/min; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 12 (EM-CL): 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; horno: 40 ºC; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 13 (EM-CL): 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; horno: 50 ºC; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

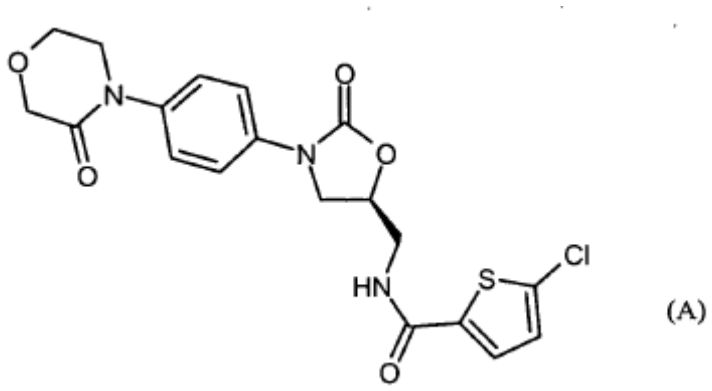
Procedimiento 14 (EM-CL): tipo de equipo EM: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP–18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; horno: 35 ºC; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Espectrometría RMN:

Las mediciones de RMN se realizan a una frecuencia protónica de 400,13 MHz o 500,13 MHz. Las muestras se disuelven usualmente en DMSO–d_6; temperatura: 302 K.

Compuestos de partida:

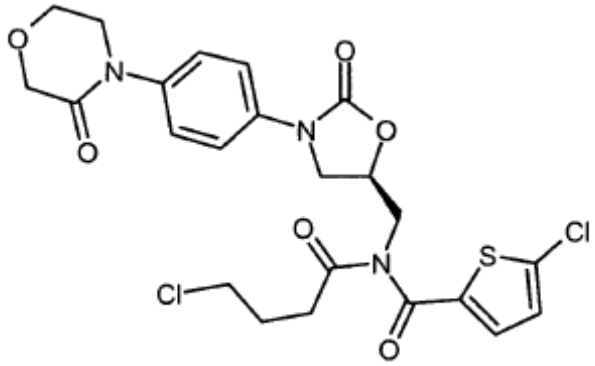
Como material de partida se usa 5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)tiofen–2–carboxamida [compuesto (A)], cuya preparación se describe en otro lugar [S. Roehrig et al., J. Med. Chem. 48, 5900 (2005)].



(A)

Ejemplo 1A

5–Cloro–N–(4–clorobutanoil)–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)tiofen–2–carboxamida



Se disuelve 1 g (2,3 mmol) de 5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}-metil)tiofen–2–carboxamida [compuesto (A)] bajo argón en 100 ml de DMF absoluta. Se añaden 110 mg (4,6 mmol) de hidruro de sodio (al 98 %) y se deja bajo agitación durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añaden 4,37 g (30,97 mmol) de cloruro de clorobutanoílo, manteniendo la temperatura de reacción a temperatura ambiente. Se agita durante 16 h a temperatura ambiente y luego se añade lentamente bajo enfriamiento 25 ml de agua. A continuación, se añaden 300 ml de acetato de etilo y otros 50 ml de agua. Las fases se separan y la fase de acetato de etilo se concentra al vacío. El residuo se agita con acetato de etilo y se filtra. La lejía madre se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con tolueno/etanol 5:1 como eluyente.

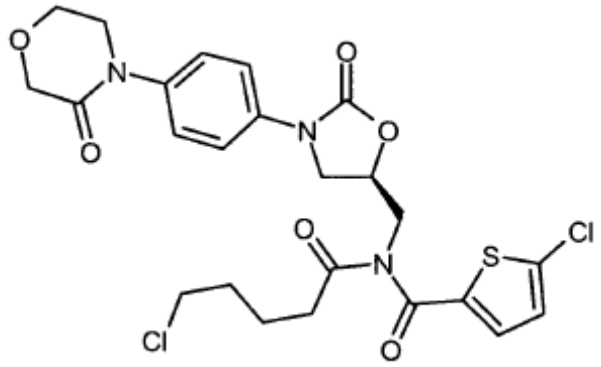
Las correspondientes fracciones que contienen el compuesto objetivo, así como aquellas que contienen un compuesto bis–acilado producido después de enolización, se combinan y se elimina el disolvente. El residuo se mezcla con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío y el residuo se purifica nuevamente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con tolueno/etanol 6:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones se concentran y el residuo se liofiliza en dioxano. En este caso, se obtienen 94 mg (7,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,23 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,13 min; m/z = 540 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2A

5–Cloro–N–(4–cloropentanoil)–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)tiofen–2–carboxamida



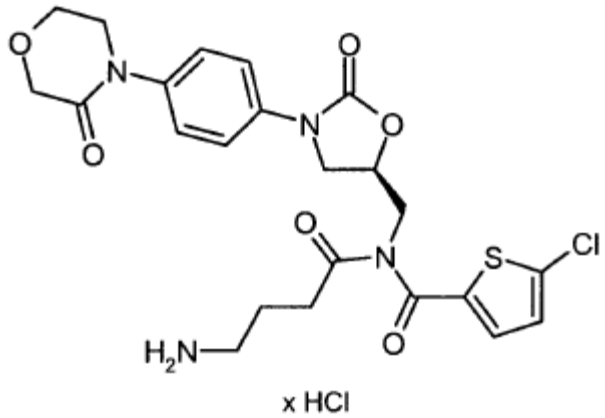
La preparación se realiza análogamente al Ejemplo 1A partiendo de 3 g (6,88 mmol) del compuesto (A) y cloruro de 5–cloro–pentanoílo. Se obtienen 1008 mg (26 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,35 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,22 min; m/z = 554 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3A

Clorhidrato de N–(4–aminobutanoil)–5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin5–il}metil)tiofen–2–carboxamida



Etapa a):

Se disuelven 1,33 g (3,06 mmol) del compuesto (A) en 75 ml de DMF abs., se mezclan 220 mg (9,2 mmol) de hidruro de sodio (al 98 %), y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añaden 11,5 g (30,6 mmol) del Ejemplo 5A, disuelto en 10 ml de DMF abs. Se agita durante otros 15 min a temperatura ambiente y se mezcla la mezcla de reacción con 20 ml de agua. Luego se concentra y el residuo se extrae en 300 ml de acetato de etilo. Se agita tres veces con 300 ml de una solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se concentra y se extrae en 50 ml de diclorometano. Luego se añaden 25 ml de éter dietílico. Tras agitar brevemente, se filtran residuos sin disolver y se concentra la fase de diclorometano. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1 como eluyente. Se concentran las correspondientes fracciones, que contienen un subproducto bis–acilado con la masa M = 1113, que se produce después de enolizar el compuesto de mono–acilo. Luego se agita el residuo durante 2 h con 10 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, y se separa el éster enólico producido inicialmente. A continuación, se concentra y el residuo que queda se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones se concentran y se obtienen 151 mg (7 % d. t.) del compuesto completamente protegido en el grupo amino.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,83 min.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,61 min; m/z = 775 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se agitan 151 mg (0,2 mmol) de este compuesto protegido en 8 ml de ácido trifluoroacético anhidro durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a alto vacío, y la temperatura se mantiene a aproximadamente 20 ºC. El residuo se extrae en 100 ml de ácido clorhídrico regulado en pH 3 y se agita con 75 ml

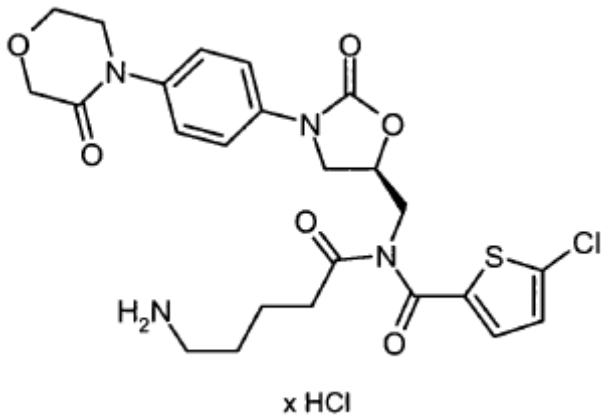
de diclorometano y luego dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentra y el residuo se liofiliza en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 70 mg (64 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,13 min;

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 1,38 min; m/z = 521 $(M+H)^+$

Ejemplo 4A

Clorhidrato de N–(5–aminopentanoil)–5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il)metil)tiofen–2–carboxamida



Etapa a):

Se disuelven 2,83 g (6,5 mmol) del compuesto (A) bajo argón en 100 ml de DMF abs., se mezclan con 468 mg (19,5 mmol) de hidruro de sodio, y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añaden 7,6 g (19,5 mmol) del Ejemplo 10A, disuelto en 10 ml de DMF. Se agita durante otros 15 min a temperatura ambiente y se mezcla la mezcla de reacción lentamente con 20 ml de agua. Luego se concentra y el residuo se agita durante 1 h con 150 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, y se separa el compuesto bis–acilo producido inicialmente después de la enolización con la masa M = 1141. A continuación, se concentra y el residuo se extrae en 700 ml de acetato de etilo. Se agita dos veces con 200 ml de una solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se concentra y se extrae en 30 ml de acetato de etilo y luego se mezcla con 30 ml de éter dietílico. Tras agitar brevemente, se filtran residuos sin disolver y la fase orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 4:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones se concentran y el residuo se extrae en 10 ml de acetato de etilo. Se añaden 100 ml de éter dietílico frío y se deja reposar durante 30 min a 0 ºC. Se filtra y se trata el residuo nuevamente con 100 ml de éter dietílico. Tras filtrar nuevamente, se recoge el residuo del filtro y se seca. Se obtiene 1 g (20 % d. t.) del compuesto completamente protegido en el grupo amino.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,92 min.

EM-CL (procedimiento 6): Rt = 2,68 min; m/z = 789 $(M+H)^+$.

Etapa b):

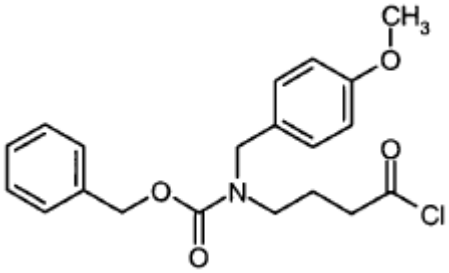
Se trata 1 g (1,3 mmol) de este compuesto protegido en 70 ml de ácido trifluoroacético anhidro durante 6 h en baño de ultrasonido. La mezcla de reacción se concentra a alto vacío, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20 ºC. El residuo se extrae en 350 ml de ácido clorhídrico ajustado a pH 3 y se mezcla después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente con 100 ml de diclorometano. A continuación, se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separa, luego se destila brevemente a alto vacío para eliminar el acetato de etilo restante y finalmente, se liofiliza. Se obtienen 586 mg (81 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,2 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 1,17 min; m/z = 535 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5A

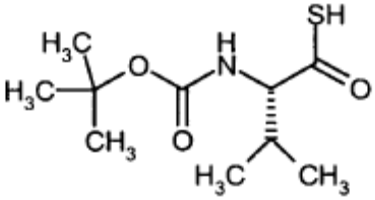
(4–Cloro–4–oxobutil)(4–metoxibenzil)carbamato de bencilo



La preparación se realiza análogamente al Ejemplo 10A partiendo de ácido 4–amino–butírico.

Ejemplo 6A

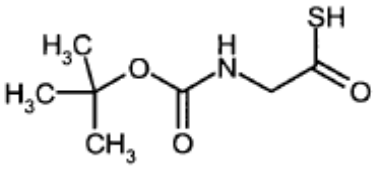
(2S)–2–[(terc.–butoxicarbonil)amino]–3–metilbutanotio–S–ácido



El compuesto del título se prepara a partir de Boc–valina análogamente a una especificación conocida de la literatura [R. Michelot et al., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 2201).

Ejemplo 7A

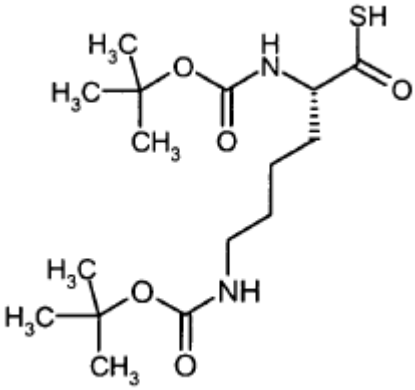
[(terc–Butoxicarbonil)amino]etanotio–S–ácido



El compuesto del título se prepara a partir de Boc–glicina análogamente a una especificación conocida de la literatura [R. Michelot et al., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 2201).

Ejemplo 8A

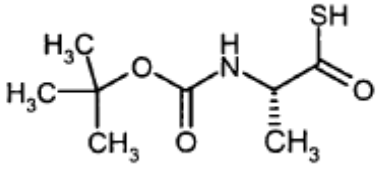
(2S)–2,6–bis[(terc–butoxicarbonil)amino]hexanotio S–ácido



El compuesto del título se prepara a partir de Boc–lisina análogamente a una especificación conocida de la literatura [R. Michelot et al., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 2201).

Ejemplo 9A

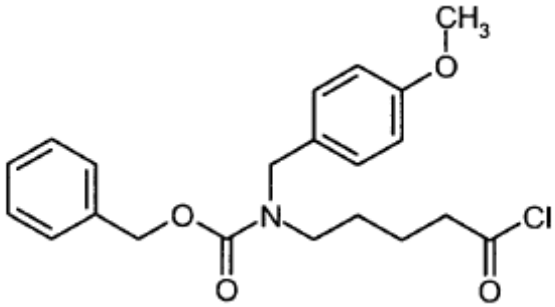
(2S)–2–[(terc–butoxicarbonil)amino]propanotio S–ácido



El compuesto del título se prepara a partir de Boc–alanina análogamente a una especificación conocida de la literatura [R. Michelot et al., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 2201).

Ejemplo 10A

(5–Cloro–5–oxopentil)(4–metoxibencil)carbamato de bencilo



Se suspenden 10 g (85,4 mmol) de ácido 5–amino–valérico, 17,4 g (128 mmol) de p–anisaldehído y 10,3 g (85,4 mmol) de sulfato de magnesio en 330 ml de etanol y se calientan a reflujo durante 1 h. Se filtra, se lava con etanol y se mezcla luego la solución en porciones en un lapso de 15 min con 1,94 g (51,2 mmol) de borhidruro de sodio. Luego se añaden primero 10 ml de agua y después 128 ml de una lejía de sosa 2 M. Después de 5 min, se diluye con 300 ml de agua y luego se agita tres veces con 200 ml de acetato de etilo pro vez. La fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico 4 M en pH 2 y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetonitrilo/agua/ácido acético 5:1:0,1 como eluyente. Las correspondientes fracciones se concentran y se agitan con acetato de etilo y éter dietílico. El residuo luego se filtra por succión y se seca a alto vacío. Se obtienen 9,1 g (45 % d. t.) del aminoácido protegido con p–metoxibencilo.

Se suspenden estos en 1,6 l de dioxano/agua 1:1, se ajusta con lejía de sosa a pH 10 y luego se mezcla gota a gota con 12,97 g (76 mmol) de clorocarbonato de bencilo. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se elimina el dioxano al vacío y la solución restante se ajusta con ácido clorhídrico 2 M a pH 2. Se extrae con acetato de etilo y se lava la fase orgánica dos veces con agua. La fase orgánica luego se concentra y el residuo se seca a alto vacío. A continuación, se realiza la purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetonitrilo como eluyente. Las correspondientes fracciones se concentran y el residuo se seca a alto vacío. Se obtienen 5,6 g (38 % d. t.) del aminoácido protegido.

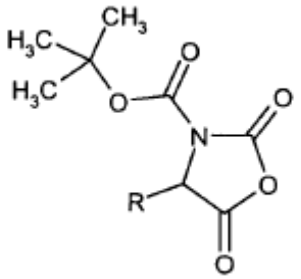
EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,47 min; m/z = 372 $(M+H)^+$.

Se disuelven 5,6 g (15 mmol) de ácido 5–{[(benciloxi)carbonil](4–metoxibencil)amino}valérico en 60 ml de diclorometano y se mezclan con 2,2 ml de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla durante 30 min a reflujo. Luego se concentra al vacío, el residuo se vuelve a mezclar con diclorometano y también se concentra. Queda un aceite viscoso que se seca a alto vacío. Se obtienen 5,7 g (98 % d. t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar posteriormente sin ulterior purificación y caracterización.

Ejemplos de realización:

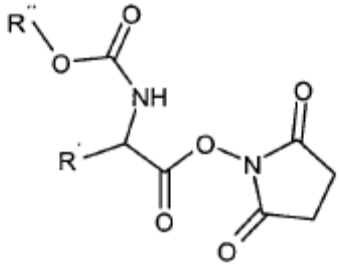
Especificación general 1 para preparar sales de cesio de ácidos carboxílicos o derivados de aminoácidos apropiadamente protegidos: 1 mmol del correspondiente ácido carboxílico se disuelve en una mezcla de 10 ml de dioxano y 10 ml de agua y se mezcla con 0,5 mmol de carbonato de cesio. A continuación, se liofiliza.

Especificación general 2 para preparar N–carboxi–anhídridos protegidos con uretano de derivados de aminoácidos apropiadamente protegidos:



Los N–carboxianhídridos protegidos con uretano de derivados de aminoácidos se pueden obtener comercialmente y se pueden preparar de acuerdo con las disposiciones de la literatura: M. Johnston et al. J. Org. Chem. 1985, 50, 2200; W. D. Fuller et al. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7414; S. Mobasheri et al. J. Org. Chem. 1992, 57, 2755.

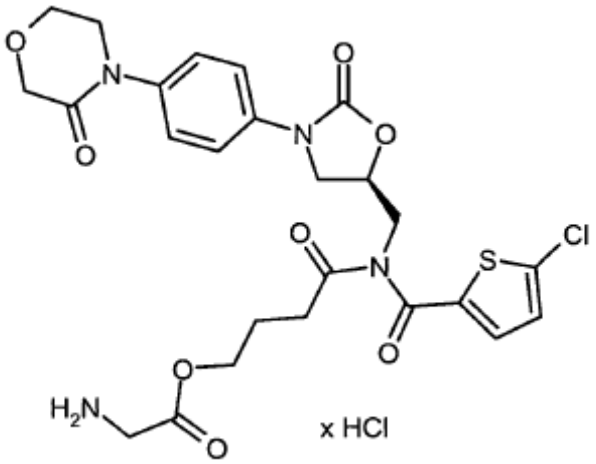
Especificación general 3 para preparar ésteres de N–hidroxisuccinimida de derivados de aminoácidos apropiadamente protegidos:



Los ésteres de N–hidroxisuccinimida de derivados de aminoácidos se pueden adquirir comercialmente y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos estándar de la química de los péptidos.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 2–[[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino]–4–oxobutil–glicinato



Etapa a):

Se disuelven 14 mg (26 µmol) del Ejemplo 1A con 9,5 mg (31 µmol) de la sal de cesio de Boc–glicina (preparada a partir de Boc–glicina según la disposición general 1) en 5 ml de DMF. Después de agitar durante 16 h a 50 ºC, se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 8 mg (45 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,18 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,38 min; m/z = 679 $(M+H)^+$.

Etapa b):

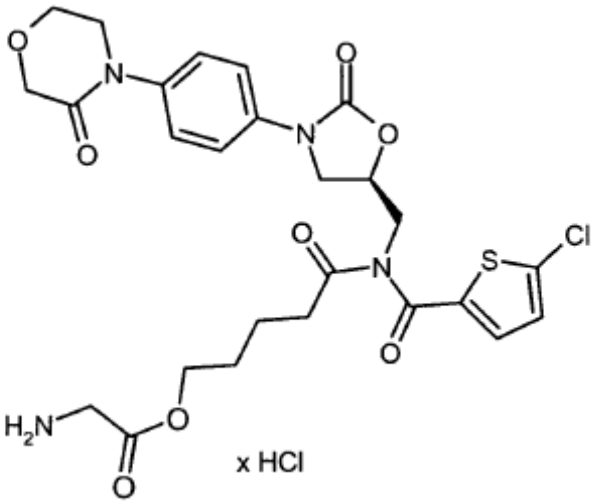
Se mezclan 7 mg (11 µmol) de la etapa intermedia protegida aún sin purificar obtenida en la Etapa a) con 1 ml de una solución al 22 % de cloruro de hidrógeno en dioxano. Al cabo de 30 min, la mezcla se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en dioxano. Se obtienen 0,6 mg (8 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,2 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,33 min; m/z = 579 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2–[[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino]–5–oxopentil–glicinato



Etapa a):

Se disuelven 59 mg (106 µmol) del Ejemplo 2A con 43 mg (138,4 µmol) de la sal de cesio de Boc–glicina (preparada a partir de Boc–glicina de acuerdo con la disposición general 1) en 10 ml de DMF. Después de agitar durante 16 h a 50 ºC, se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 26 mg (35 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,27 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,23 min; m/z = 693 $(M+H)^+$.

Etapa b):

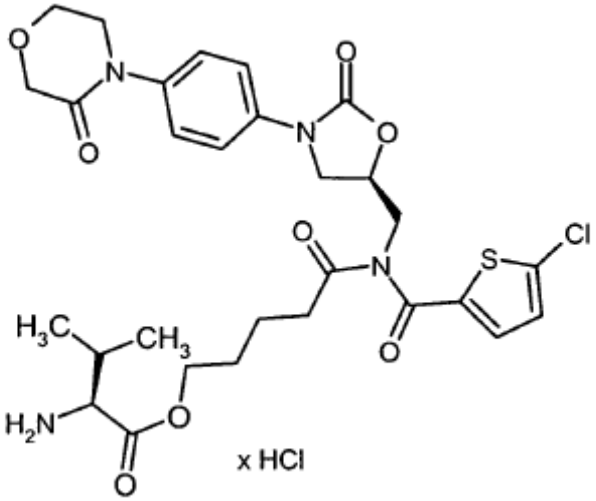
Se mezclan 12 mg (17 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) con 3 ml de una solución al 22 % de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min, se concentra la mezcla al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan de ácido clorhídrico pH 4. Se obtienen 7,2 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,32 min;

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 1,48 min; m/z = 593 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2–[[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–-il}metil)amino]–5–oxopentil–L–valinato



Etapa a):

Se disuelven 50 mg (90 µmol) del Ejemplo 2A con 41 mg (117 µmol) de la sal de cesio de Boc–valina (preparada a partir de Boc–valina de acuerdo con la disposición general 1) en 10 ml de DMF. Después de agitar durante 42 h a 50 ºC, se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 26 mg (39 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,71 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,56 min; m/z = 733 $(M–H)^+$.

Etapa b):

Se extraen 26 mg (35 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) en 5 ml de diclorometano y se mezclan con 2 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de 30 min, se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se agita con acetonitrilo y el disolvente luego se elimina. El residuo se liofiliza en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 24 mg (cuant.) del compuesto del título.

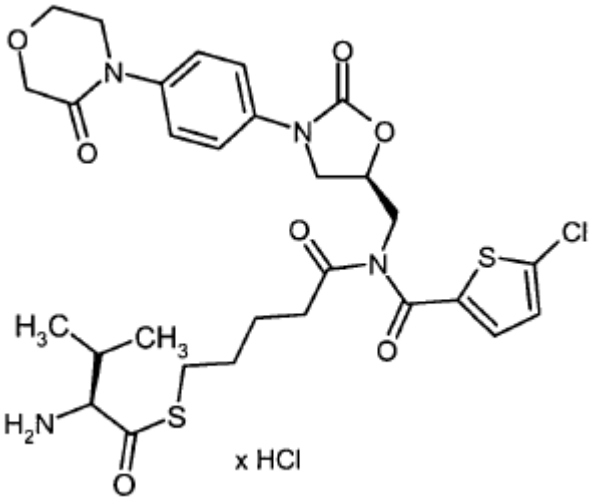
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,5 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,52 min; m/z = 635 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500M–Hz, DMSO–d_6): δ = 0,95 (2d, 6H), 1,65 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 7H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 114), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,3 (m, 3H).

Ejemplo 4

Clorhidrato de S–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)(2S)–2–amino–3–metilbutanotioato



Etapa a):

Se disuelven 50 mg (90 µmol) del Ejemplo 2A con 42 mg (180 µmol) del Ejemplo 6A en 10 ml de DMF. Se añaden 16 µl de etildiisopropilamina y se agita durante 16 h a 60 ºC. A continuación, se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1b). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 17 mg (25 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,56 min.

Etapa b):

Se mezclan 17 mg (23 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) con 3 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de 15 min, se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se extrae en ácido clorhídrico que se ajusta a pH 3 y se agita dos veces con un poco de diclorometano y acetato de etilo. La fase acuosa se concentra y luego se liofiliza en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 7 mg (45 % d. t.) del compuesto del título.

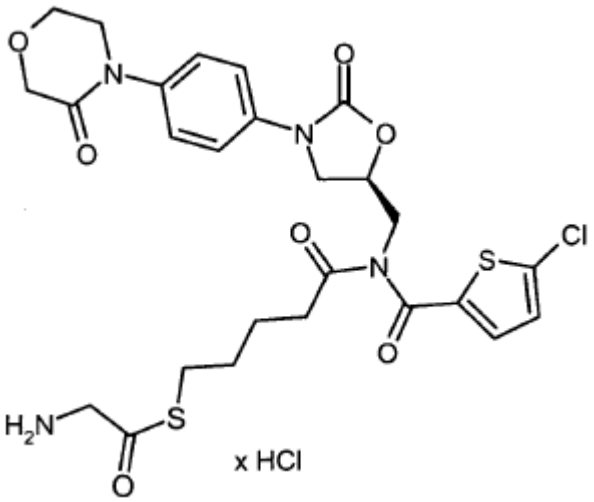
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,65 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 1,5 min; m/z = 651 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 0,95 y 1,0 (2d, 6H), 1,5–1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 6H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,3 (m, 3H).

Ejemplo 5

Clorhidrato de S–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)aminoetanotioato



Etapa a):

Se disuelven 50 mg (90 µmol) del Ejemplo 2A con 52 mg (271 µmol) del Ejemplo 7A en 15 ml de DMF. Se añaden 16 µl de etildiisopropilamina y se agita durante 40 h a 60 ºC. En este período, se agregan otras cinco veces 52 mg del Ejemplo 7A. A continuación, se concentra. El residuo se extrae en acetato de etilo y se agita dos veces con una solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones con el compuesto objetivo contienen aún material de partida. Se liberan al vacío del disolvente y se usan así en la siguiente etapa. Se obtienen 38 mg (59 % d. t.; producto crudo) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,43 min;

Etapa b):

Se mezclan 37 mg (52 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) con 3 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de 15 min, se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Aquí se produce la separación del resto del material de partida. Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 8 mg (24 % d. t.) del compuesto del título.

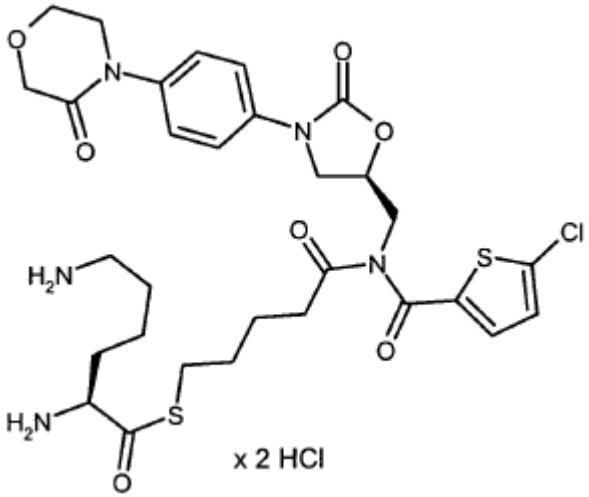
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,4 min;

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 2,1 min; m/z = 609 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,5–1,7 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,05–4,25 (m, 7H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,3 (m, 3H).

Ejemplo 6

Diclorhidrato de S–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)(2S)–2,6–diaminohexanotioato



Etapa a):

Se disuelven 50 mg (90 µmol) del Ejemplo 2A con 98 mg (271 µmol) del Ejemplo 8A en 15 ml de DMF. Se añaden 16 µl de etildiisopropilamina y se agita durante 40 h a 60 ºC. En este período, se añaden luego otras cinco veces 98 mg del Ejemplo 8A. A continuación, se concentra. El residuo se extrae en acetato de etilo y se agita dos veces con solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones con el compuesto objetivo se concentran y se purifica una segunda vez por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las fracciones que contienen el compuesto objetivo en forma pura, se combinan y concentran. Se obtienen 26 mg (33 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,85 min.

Etapa b):

Se mezclan 25 mg (28 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) con 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de 5 min, se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 10 mg (49 % d. t.) del compuesto del título.

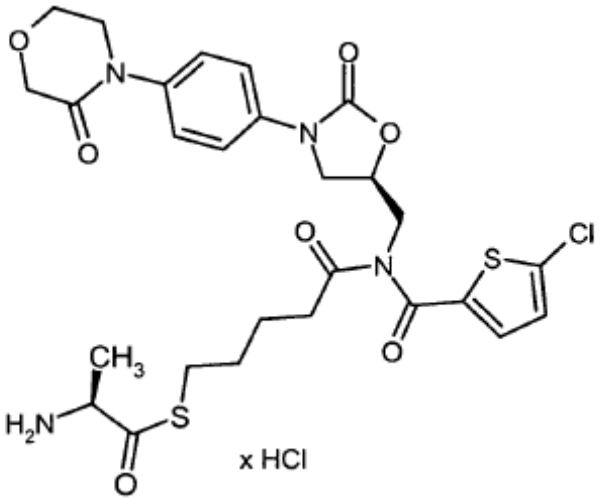
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,2 min;

EM-CL (procedimiento 13): R_t = 2,6 min; m/z = 680 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,3–1,5 (m, 2H), 1,5–1,7 (m, 6H), 1,7–1,9 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 6H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,5 (m, 3H).

Ejemplo 7

Clorhidrato de S–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)(2S)–2–aminopropantioato



Etapa a):

Se disuelven 50 mg (90 µmol) del Ejemplo 2A con 55 mg (270 µmol) del Ejemplo 9A en 15 ml de DMF. Se añaden 16 µl de etildiisopropilamina y se agita durante 40 h a 60 ºC. En este período, se añaden otras cinco veces 55 mg del Ejemplo 9A. Luego se concentra. El residuo se extrae en acetato de etilo y se agita dos veces con solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se combinan y se liberan del disolvente. Se obtienen 28 mg (43 % d. t.) del compuesto del título protegido.

Etapa b):

Se mezclan 28 g (19 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) con 3 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 10 mg (81 % d. t.) del compuesto del título.

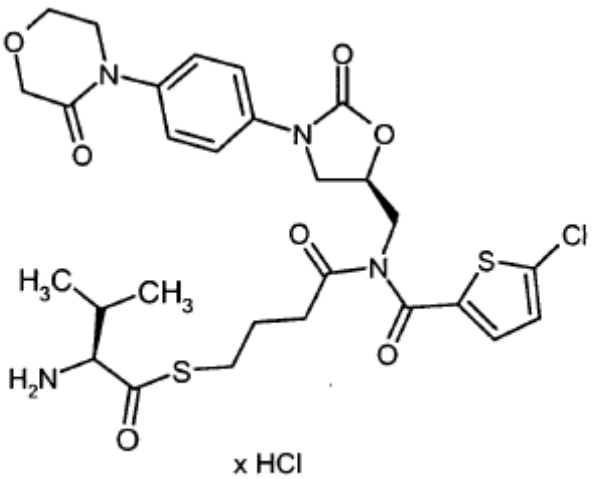
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,46 min;

EM-CL (procedimiento 14): R_t = 3,37 min; m/z = 623 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,45 (d, 3H), 1,5–1,7 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,25 (m, 5H), 4,3 (q, 1H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (m, 3H).

Ejemplo 8

Clorhidrato de S–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–4–oxobutil)(2S)–2–amino–3–metilbutantioato



Etapa a):

Se disuelven 48 mg (89 µmol) del Ejemplo 1A con 62 mg (266 µmol) del Ejemplo 6A en 15 ml de DMF. Se añaden

16 µl de etildiisopropilamina y se agita durante 40 h a 60 ºC. En este período, se añaden luego otras cinco veces 62 mg del Ejemplo 6A. Luego se concentra. El residuo se recoge en acetato de etilo y se agita dos veces con solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 22 mg (34 % d. t.) del compuesto protegido del título.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,76 min.

Etapa b):

Se suspenden 22 mg (30 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) con 3 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de 5 min, se concentra al vacío a 25°C o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 11 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

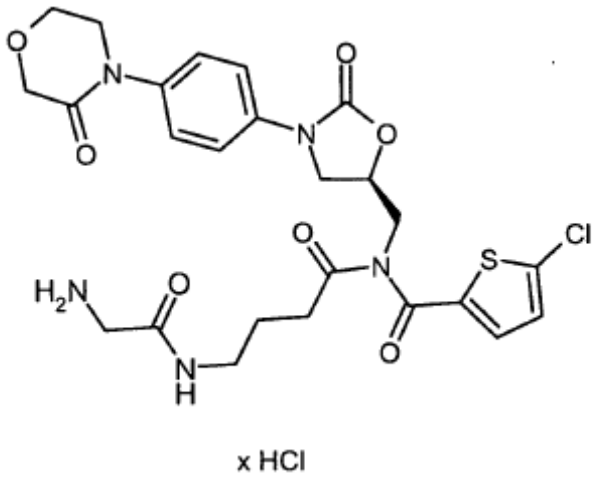
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,55 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 1,43 min; m/z = 637 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 0,95 y 1,0 (2d, 6H), 1,8–1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 6H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,4 (m, 3H).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 5–cloro–N–[4–(glicilamino)butanoil]–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)tiofen–2–carboxamida



Etapa a):

Se disuelven 40 mg (72 µmol) del Ejemplo 3A con 17 mg (86 µmol) de 2,5–dioxo–1,3–oxazolidin–3–carboxilato de terc–butilo en 5 ml de DMF. Se añaden en porciones 13 µl de etildiisopropilamina y se agita durante otros 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 22 mg (44 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,74 min;

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 2,07 min; m/z = 678 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se extraen 22 mg (32 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) en 10 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se añade 1 ml de agua y se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Después de 5 min, se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1b). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 4 mg (21 % d. t.) del compuesto del título.

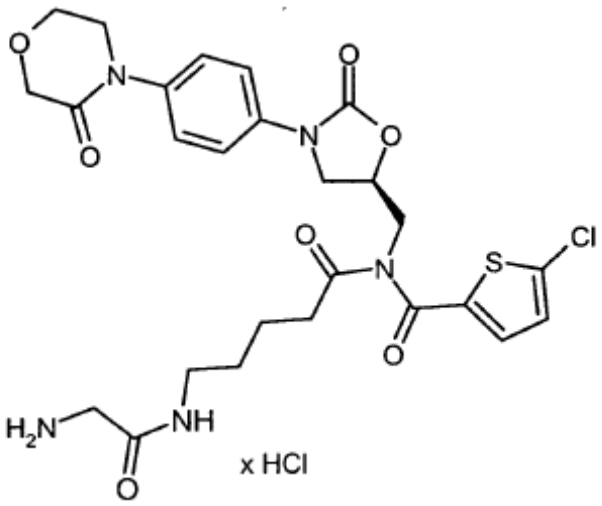
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,14 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,26 min; m/z = 578 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

Clorhidrato de 5–cloro–N–[4–(glicilamino)pentanoil]–N–({(5 S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–-

oxazolidin–5–il}metil)tiofen–2–carboxamida



Etapa a):

Se disuelven 35 mg (61 µmol) del Ejemplo 4A con 37 mg (184 µmol) de 2,5–dioxo–1,3–oxazolidin–3–carboxilato de terc–butilo en 5 ml de DMF. Se añaden en porciones 12 µl de etildiisopropilamina y se agita durante otros 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 15 mg (36 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,85 min;

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 1,95 min; m/z = 692 $(M+H)^+$.

Etapa b):

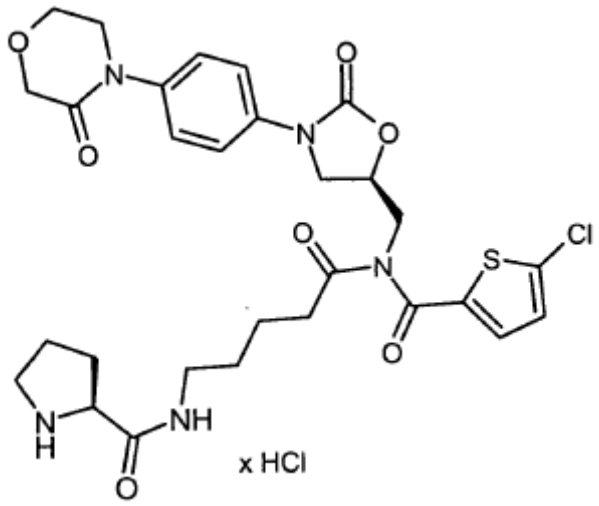
Se suspenden 15 mg (22 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) en 3 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano y se mezclan con una gota de agua. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se concentra al vacío a 25 ºC o menos. El residuo se recoge en 30 ml de ácido clorhídrico acuoso (pH 3) y se agita dos veces con diclorometano y dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentra y luego se liofiliza en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 8 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,24 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,36 min; m/z = 592 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–prolinamida



Etapa a):

Se disponen 50 mg (87 µmol) del Ejemplo 4A con 47 mg (175 µmol) de bencil–(2S)–2–(clorocarbonil)pirrolidin–1–carboxilato en 80 ml de diclorometano. Se añaden en 3 porciones en un lapso de 3 minutos 263 µmol de una solución 0,1 M de etildiisopropilamina disueltos en DMF y se sigue agitando durante otros 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se acidifica con ácido acético y se concentra. El residuo se extrae en 2 ml de DMF y luego se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1b). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 40 mg (60 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,05 min.

Etapa b):

Se suspenden 40 mg (52 µmol) del compuesto intermedio protegido obtenido en la Etapa a) en 40 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1b). Las correspondientes fracciones se concentran y luego se liofilizan en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 16 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

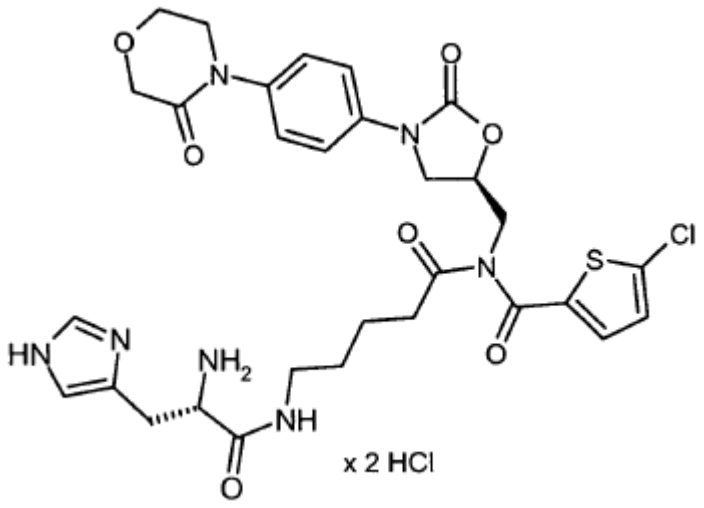
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,28 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,39 min; m/z = 632 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,4 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,9 m (2H), 1,8 y 2,25 (2m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,0–3,3 (m, 4H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,05–4,25 (m, 6H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,5 (m, 2H).

Ejemplo 12

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–histidinamida



Etapa a):

Se disponen 199 mg (441 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N,1–bis(terc–butoxicarbonil)–L–histidinato junto con 661 µl de una solución 0,1 M de etildiisopropilamina en DMF en 1 ml de DMF. Se añaden 42 mg (73 µmol) del Ejemplo 4A disueltos en 2,5 ml de DMF por medio de una jeringa gota a gota en un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con acetonitrilo y luego con acetonitrilo/agua 10:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones, que contienen una mezcla del ejemplo protegido con bis–Boc y protegido con mono–Boc, se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 18 mg (28 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,48 min; 4,92 min

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,60 min; m/z = 772 $(M+H)^+$; R_t = 2,58 min; m/z = 872 $(M+H)^+$

Etapa b):

Se suspenden 18 mg de la mezcla del compuesto intermedio protegido con bis–Boc y protegido con mono–Boc en 4 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se liofiliza luego dos veces en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 15 mg (98 % d. t.) del compuesto del título.

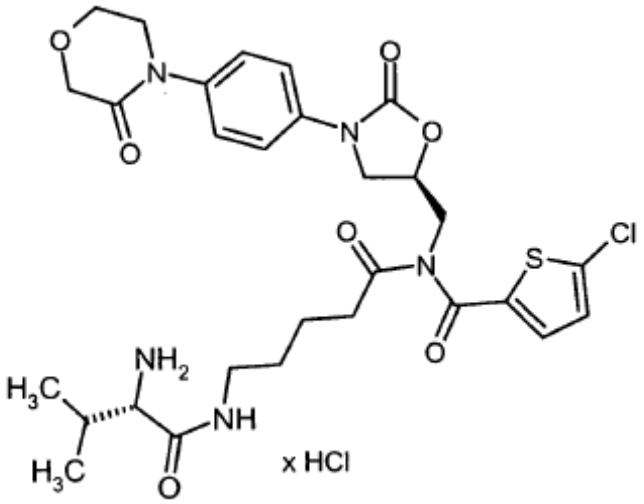
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,12 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,09 min; m/z = 672 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,35 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,0–3,3 (m, 4H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 6H), 4,95 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,5 (m, 3H), 8,7 (t, 1H), 9,0 (s, 1H).

Ejemplo 13

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–valinamida



Etapa a):

Se disponen 50 mg (87 µmol) del Ejemplo 4A junto con 64 mg (262 µmol) de (4S)–4–isopropil–2,5–dioxo–1,3–oxazolidin–3–carboxilato de terc–butilo en 20 ml de diclorometano. Se añaden en porciones 874 µl de una solución 0,1 M de etildiisopropilamina en DMF y se sigue agitando durante otros 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con diclorometano y se agita dos veces con agua. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica luego por HPLC preparativa (procedimiento 1b). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 4,5 mg (7 % d. t.) del compuesto del título protegido:

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,14 min

Etapa b):

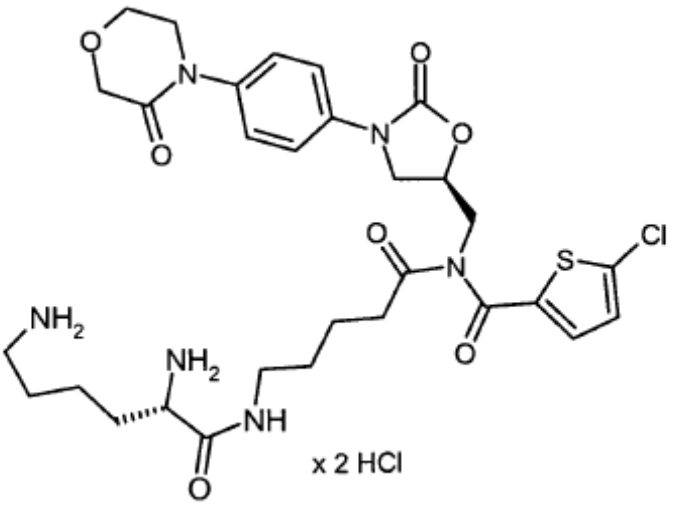
Se suspenden 4,5 mg (6 µmol) del compuesto protegido en 2 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se recoge en 20 ml de ácido clorhídrico diluido (pH 3) y se agita dos veces con diclorometano y una vez con acetato de etilo. La fase acuosa se liofiliza luego en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 3 mg (73 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,36 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,46 min; m/z = 634 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–lisinamida



Etapa a):

Se disuelven 39 mg (87 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N^2,N^6–bis(terc–butoxicarbonil)–L–lisinato junto con 25 mg (44 µmol) del Ejemplo 4A en 40 ml de DMF y luego se mezclan en porciones con 350 µl de una solución 0,1 M de etildiisopropilamina en DMF. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se concentra. El residuo se extrae en acetato de etilo y se agita dos veces con una solución al 10 % de carbonato de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con acetato de etilo y luego con tolueno/etanol 1:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 5 mg (11 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,27 min

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,59 min; m/z = 863 $(M+H)^+$

Etapa b):

Se suspenden 5 mg del ejemplo protegido en 2,5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se recoge luego en ácido clorhídrico (pH 3) y se agita dos veces con diclorometano. La fase acuosa se separa y se liofiliza. Se obtienen 3,8 mg (89 % d. t.) del compuesto del título.

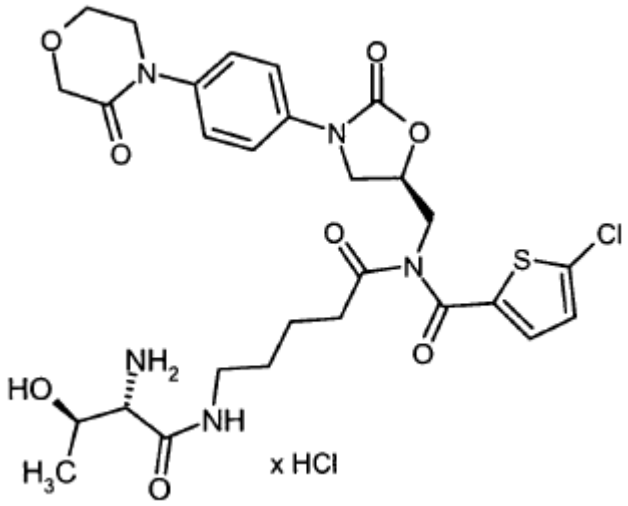
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,12 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,02 min; m/z = 663 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,3 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,5–1,6 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 2,55 (m, 211), 2,75 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 6H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,15 (m, 3H), 8,45 (t, 1H).

Ejemplo 15

Clorhidrato de 5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)–N–[5–(L–treonilamino)pentanoil]tiofen–2–carboxamida



Etapa a):

Se disponen 277 mg (875 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N–(terc–butoxicarbonil)–L–treoninato junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disueltos en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 1 h. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con acetato de etilo y más tarde con tolueno/etanol 1:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 22 mg (34 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2a): R_t = 4,8 min

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 3,13 min; m/z = 736 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se suspenden 22 mg (30 µmol) del compuesto protegido en 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se recoge luego en 30 ml de ácido clorhídrico (pH 3) y se agita dos veces con 30 ml de diclorometano y una vez con 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separa y se liofiliza. Se obtienen 15 mg (75 % d. t.) del compuesto del título.

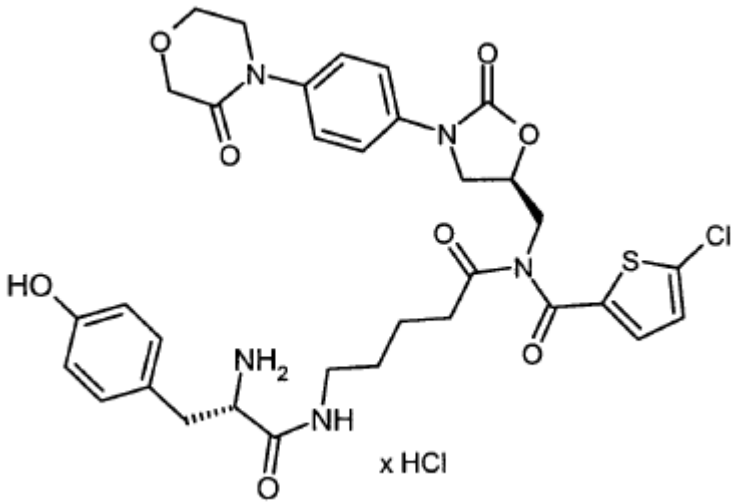
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,2 min;

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,39 min; m/z = 636 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,1 (d, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 3,0 y 3,15 (2m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,95 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 8,4 (t, 1H).

Ejemplo 16

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–tirosinamida



Etapa a):

Se disponen 331 mg (875 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N–(terc–butoxicarbonil)–L–tirosinato junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 1 h. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con acetato de etilo y luego con tolueno/etanol 1:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 26 mg (37 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2a): R_t = 5,0 min

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,38 min; m/z = 798 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se suspenden 26 mg (33 µmol) del compuesto protegido en 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo luego se recoge en 60 ml de ácido clorhídrico (pH 3). Se filtran los componentes no disueltos. La fase acuosa luego se liofiliza. Se obtienen 23 mg (96 % d. t.) del compuesto del título.

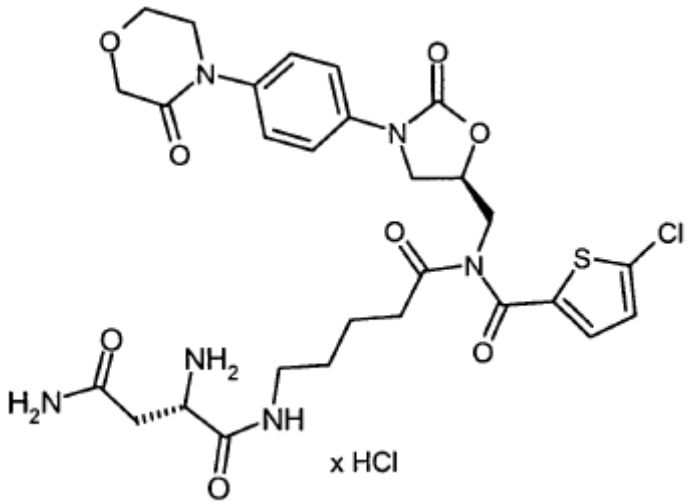
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,4 min;

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 2,09 min; m/z = 698 $(M+H)^+$.

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,3 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,8–3,2 (m, 4H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,3 (t, 1H), 9,4 (s, 1H).

Ejemplo 17

Clorhidrato de N^1–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–aspartamida



Etapa a):

Se disponen 288 mg (875 µmol) de N^2–(terc–butoxicarbonil)–L–asparaginato de 2,5–dioxopirrolidin–1–ilo junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de agitar durante otros 30 min a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones, que aún están contaminadas con un poco de compuesto (A), se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 29 mg de producto crudo del compuesto del título protegido, que se emplean sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,5 min

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,07 min; m/z = 749 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se suspenden 26 mg del producto crudo protegido de la Etapa a) en 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo luego se recoge en 50 ml de ácido clorhídrico (pH 3). Los componentes no disueltos se filtran y la fase acuosa se concentra. A continuación, se purifica el residuo por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. El residuo se liofiliza luego en ácido clorhídrico que se ajustó a pH 3. Se obtienen 14 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

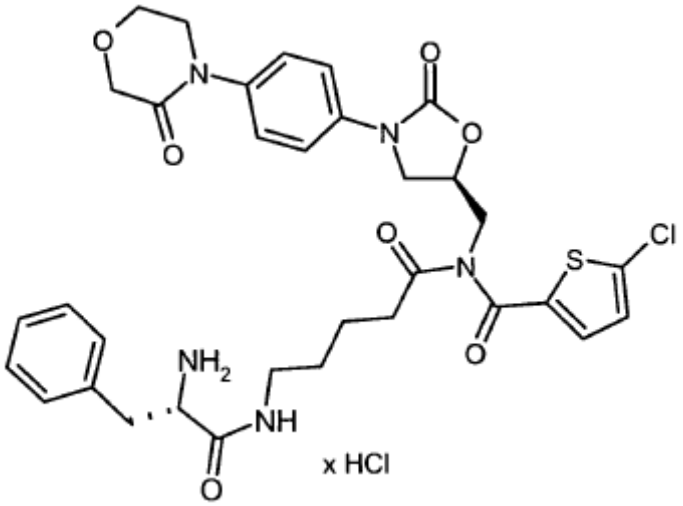
HPLC (procedimiento 2a): R_t = 4,1 min;

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,84 min; m/z = 649 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (500MHz, DMSO–d_6): δ = 1,4 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,0–3,1 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 3,95 (m, 3H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 7,2 (s, 114), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,3 (t, 1H).

Ejemplo 18

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–fenilalaninamida



Etapa a):

Se disponen 317 mg (875 µmol) de N–(terc–butoxicarbonil)–L–fenilalaninato 2,5–dioxopirrolidin–1–ilo junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra. El residuo se eluye por cromatografía ultrarrápida primero con diclorometano/acetato de etilo en la relación 3:1, 2:1 y 1:1. Luego se eluye con acetato de etilo puro y a continuación con etanol como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 34 mg (50 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2a): R_t = 5,34 min

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 3,47 min; m/z = 782 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se disuelven 33 mg (42 µmol) del compuesto protegido en diclorometano y se mezclan con 1,5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se recoge a continuación en 5 ml de ácido clorhídrico (pH 3). La fase acuosa luego se liofiliza. Se obtienen 28 mg (93 % d. t.) del compuesto del título.

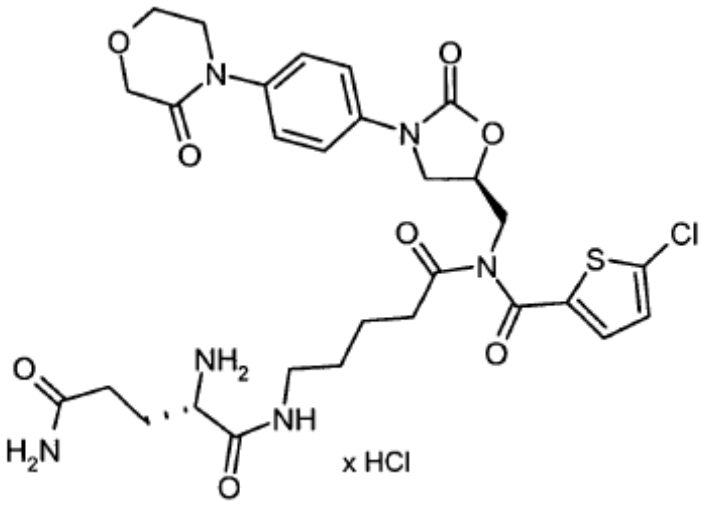
HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,5 min;

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 2,08 min; m/z = 682 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO–d_6): δ = 1,25 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,9–3,2 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,2–7,35 (m, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,3 (t, 1H).

Ejemplo 19

Clorhidrato de N^1–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–glutamamida



Etapa a):

Se disponen 300 mg (875 µmol) de N^2–(terc–butoxicarbonil)–L–glutaminato de 2,5–dioxopirrolidin–1–ilo junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/acetato de etilo/metanol primero en la relación de 150:50:5, luego en la relación de 150:50:10 y finalmente, en la relación de 150:50:20 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 24 mg (34 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2a): R_t = 4,57 min

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 2,97 min; m/z = 763 $(M+H)^+$

Etapa b):

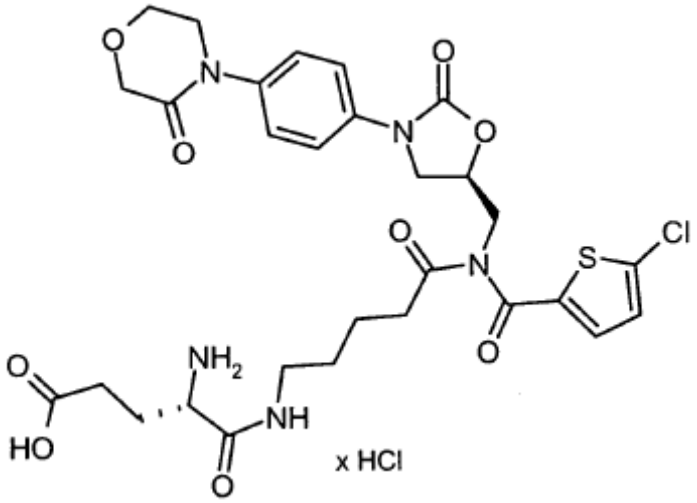
Se disuelven 24 mg (35 µmol) del compuesto protegido en diclorometano y se mezclan con 2 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo luego se recoge en 15 ml de ácido clorhídrico (pH 3). Se agita primero dos veces con diclorometano y luego una vez con acetato de etilo. La fase acuosa luego se liofiliza a continuación. Se obtienen 14 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,60 min; m/z = 663 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO–d_6): δ = 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,9 (q, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 4,0 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,4 (t, 1H).

Ejemplo 20

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–alfa–glutamina



Etapa a):

Se disponen 350 mg (875 µmol) de 1–(2,5–dioxopirrolidin–1–il)–N–(terc–butoxicarbonil)–L–glutamato de 5–terc–butilo junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/acetato de etilo/metanol primero en la relación de 150:50:5, luego en la relación de 150:50:10 y finalmente, en la relación de 150:50:20 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 35 mg (49 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2a): R_t = 5,4 min

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,63 min; m/z = 820 $(M+H)^+$

Etapa b):

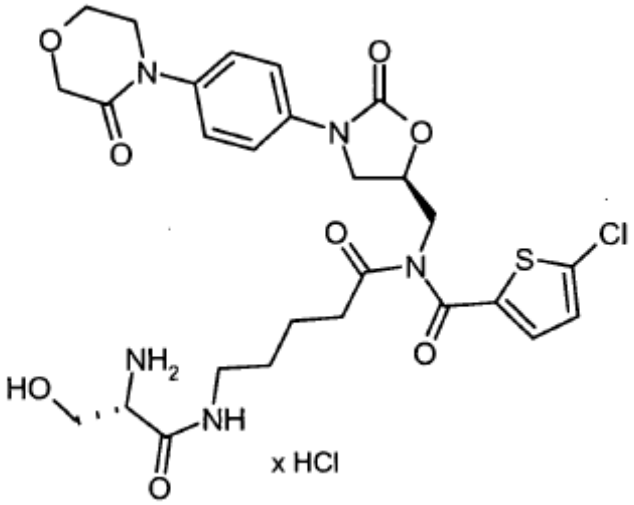
Se disuelven 35 mg (43 µmol) del compuesto protegido en diclorometano y se mezclan con 1,5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo luego se recoge en 10 ml de ácido clorhídrico (pH 3) y se liofiliza. Se obtienen 29 mg (97 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,72 min; m/z = 664 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO–d_6): δ = 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,9 (q, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 4,0 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,45 (t, 1H).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 5–cloro–N–({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)–N–[5–(L–serilamino)pentanoil]tiofen–2–carboxamida



Etapa a):

Se disponen 350 mg (875 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N–(terc–butoxicarbonil)–L–serinato junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con diclorometano/acetato de etilo 3:1 y luego diclorometano/acetato de etilo/metanol en la relación de 150:50:5, luego 150:50:10 y finalmente, en la relación de 150:50:20 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 33 mg (52 % d. t.) del compuesto del título protegido.

EM-CL (procedimiento 12): Rt = 2,87 min; m/z = 722 $(M+H)^+$

Etapa b):

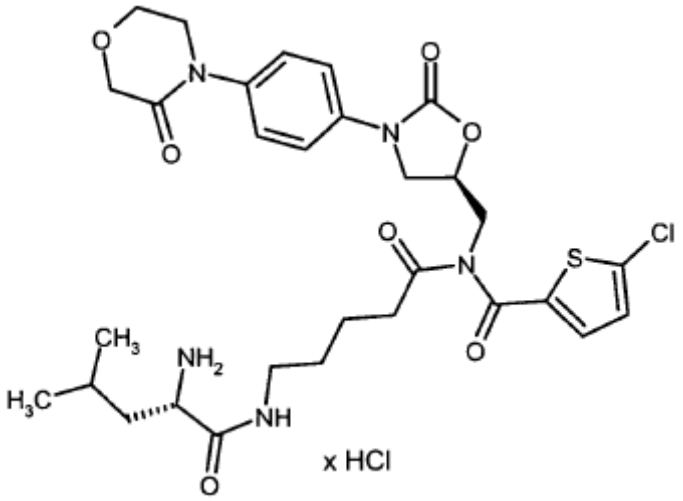
Se disuelven 33 mg (46 µmol) del compuesto protegido en diclorometano y se mezclan con 1,6 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agitan durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se recoge luego en 5 ml de ácido clorhídrico (pH 3) y se liofiliza. Se obtienen 24 mg (80 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,81 min; m/z = 622 $(M+H)^+$.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO–d_6): δ = 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,1 (dt, 2H), 3,6–3,8 (m, 5H), 3,85 (dd, 1H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,95 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,4 (t, 1H).

Ejemplo 22

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–leucinamida



Etapa a):

Se disponen 287 mg (875 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N–(terc–butoxicarbonil)–L–leucinato junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disueltos en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con diclorometano/acetato de etilo 3:1 y luego diclorometano/acetato de etilo/metanol en la relación de 150:50:5, luego 150:50:10 y finalmente en la relación de 150:50:20 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 10 mg (15 % d. t.) del compuesto del título protegido.

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 3,44 min; m/z = 748 $(M+H)^+$

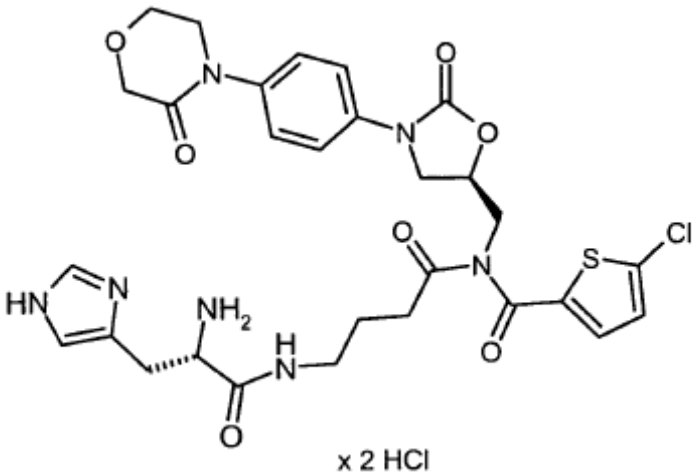
Etapa b):

Se disuelven 10,2 mg (14 µmol) del compuesto protegido en diclorometano, se mezclan con 0,5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y luego se agitan durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se extrae en 5 ml de ácido clorhídrico diluido (pH 3) y se liofiliza. Se obtienen 7 mg (73 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 2,25 min; m/z = 648 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxobutil)–L–histidinamida



Etapa a):

Se disponen 195 mg (431 µmol) de 2,5–dioxopirrolidin–1–il–N,1–bis(terc–butoxicarbonil)–L–histidinato junto con 645

µl de una solución 0,1 M de etildiisopropilamina en DMF en 3 ml de DMF. Se añaden 40 mg (72 µmol) del Ejemplo 3A disuelto en 17 ml de DMF gota a gota durante un período de 1 h. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con acetonitrilo y luego con acetonitrilo/agua 10:1 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones, que contienen una mezcla del ejemplo protegido con bis–Boc y mono–Boc, se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 30 mg (55 % d. t.) de una mezcla del compuesto del título protegido con mono– y bis–Boc.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,47 min; 4,91 min

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,53 min; m/z = 758 $(M+H)^+$; R_t = 2,45 min; m/z = 858 $(M+H)^+$

Etapa b):

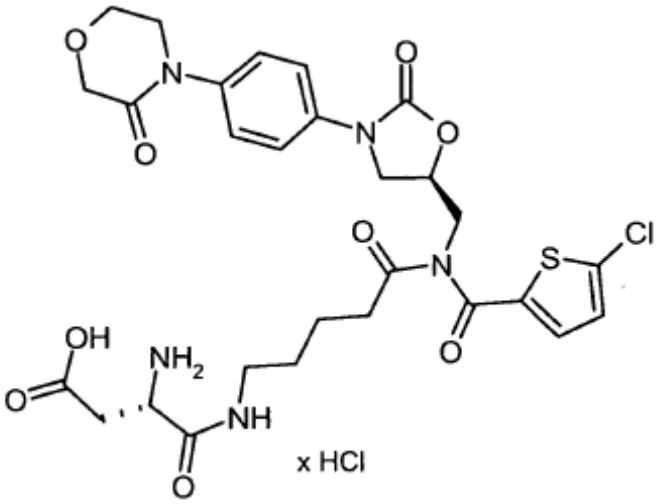
Se suspenden 30 mg de la mezcla del compuesto intermedio protegido con bis–Boc y mono–Boc en 2 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se liofiliza luego dos veces en ácido clorhídrico pH 3. Se obtienen 24 mg (83 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,07 min;

EM-CL (procedimiento 13): R_t = 2,41 min; m/z = 658 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

Clorhidrato de N–(5–{[(5–cloro–2–tienil)carbonil]({(5S)–2–oxo–3–[4–(3–oxomorfolin–4–il)fenil]–1,3–oxazolidin–5–il}metil)amino}–5–oxopentil)–L–alfa–asparagina



Etapa a):

Se disponen 338 mg (875 µmol) de 1–(2,5–dioxopirrolidin–1–il)–N–(terc–butoxicarbonil)–L–aspartato 5–terc–butilo junto con 13,7 µl de etildiisopropilamina en 1 ml de DMF. Se añaden 50 mg (87 µmol) del compuesto del Ejemplo 4A disuelto en 5 ml de DMF gota a gota durante un período de 30 min. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida primero con diclorometano/acetato de etilo 3:1 y luego con diclorometano/acetato de etilo/metanol en la relación de 150:50:5, luego 150:50:10 y finalmente en la relación de 150:50:20 como eluyente. Las correspondientes fracciones, que aún contienen el compuesto objetivo sin purificar, se combinan y se concentran al vacío. El residuo se purifica luego nuevamente por HPLC preparativa (procedimiento 1a). Las correspondientes fracciones se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 36 mg (51 % d. t.) del compuesto del título protegido.

HPLC (procedimiento 2a): R_t = 5,4 min

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 3,52 min; m/z = 806 $(M+H)^+$.

Etapa b):

Se disuelven 36 mg (45 µmol) del compuesto protegido en diclorometano y se mezclan con 1,5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se concentra al vacío a 25 ºC o menos y el residuo se recoge a continuación en 5 ml de ácido clorhídrico (pH 3) y se liofiliza. Se obtienen 28 mg (91 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO–d_6): δ = 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 2,7 – 2,9 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (dd, 1H), 4,0 (t, 2H), 4,1–4,3 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,2 (m, 3H), 8,4 (t, 1H),

13,0 (m, 1H).

B. Determinación de la solubilidad, estabilidad y comportamiento de liberación

a) Determinación de la solubilidad

La sustancia de prueba se suspende en agua o ácido clorhídrico diluido (pH 4). Esta suspensión se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Después de ultracentrifugación a 224000 g durante 30 min se diluye el sobrenadante con DMSO y se analiza por HPLC. Se cuantifica mediante una curva de calibración de dos puntos del compuesto de prueba en DMSO.

Método de HPLC

Agilent 1100 con DAD (G1315A), Bomba cuat. (G1311A). Automuestreador CTC HTS PAL, Desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A): Columna: Kromasil C18, 60 x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura: 30 ºC. Eluyente A: Agua + 5 ml de ácido perclórico/litro. Eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 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.

En la Tabla 1 se representan los valores de solubilidad de ejemplos de realización en ácido clorhídrico diluido (pH 4):

Tabla 1:

Ejemplo Nº.	Solubilidad [mg/litro]
3	>3500
7	>500
12	>3000
14	1900

No se observó una descomposición de los compuestos de ejemplo en estas soluciones.

La solubilidad de la sustancia activa básica [Compuesto (A)] en ácido clorhídrico diluido (pH 4) se determinó en esta prueba como 8,1 mg/litro.

b) Estabilidad en tampón con diversos valores de pH

Se pesan 0,3 mg de la sustancia de prueba en un vial de 2 ml de HPLC y se mezcló con 0,5 ml de acetonitrilo. Para disolver la sustancia se coloca el recipiente de prueba durante aprox. 10 segundos en un baño de ultrasonido. A continuación se agregan 0,5 ml de la solución tampón correspondiente y se trata la prueba nuevamente en el baño de ultrasonido.

Soluciones tampón usadas:

pH 4,0: 1 litro de agua Millipore se ajusta a pH 4,0 con ácido clorhídrico 1 N.

pH 7,4: 90 g de cloruro de sodio, 13,61 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 83,35 g de hidróxido de sodio 1 M se llevan a 1 litro con agua Millipore y luego se diluyen a 1:10.

Durante un período de 24 horas a 25 ºC, se analizan por hora 5 µl de la solución de muestra por HPLC en cuanto a su contenido de sustancia de ensayo inalterada. Se cuantifica a través de los porcentajes de superficie de los correspondientes picos.

Procedimiento de HPLC

Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), Automuestreador (G1329A), Columna (G1316A); termostato (G1330A); Columna: Kromasil 100 C18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura de la columna: 30 ºC; Eluyente A: Agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0–1,0 min 98 % de A, 2 % de B; 1,0–9,0 min 2 % de A, 98 % de B; 9,0–13,0 min 2 % de A, 98 % de B; 13,0–13,5 min 98 % de A, 2 % de B; 13,5–15,0 98 % de A, 2 % de B; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; detección UV: 210 mm.

En la Tabla 2 se representan las relaciones de las superficies del pico (F) a los tiempos correspondientes en comparación con las superficies del pico en el momento del inicio, de ejemplos de realización representativos:

Tabla 2:

Ejemplo N.º	Tampón pH	% de sustancia de prueba después de 4 h [F(t=4 h) x 100/F(t=0 h)]	% de sustancia de prueba después de 24 h [F(t=24 h) x 100/F(t=0 h)]
2	4	101	101
2	7,4	99	94
3	4	100	101
3	7,4	100	100
4	4	100	100
4	7,4	92	77
5	4	100	100
5	7,4	96	84
6	4	99	99
6	7,4	90	53
7	4	100	101
7	7,4	97	84
8	4	100	100
8	7,4	86	48
10	4	100	101
10	7,4	100	100
11	4	101	101
11	7,4	100	99
12	4	100	101
12	7,4	99	93
14	4	100	100
14	7,4	98	88

En esta prueba se determina a pH 7,4 simultáneamente con la disminución del contenido de la sustancia de prueba un aumento del compuesto de la sustancia activa (A).

c) Estabilidad *in vitro* en ratas y plasma humano*):

Un volumen de plasma definido (por ejemplo, 2,0 ml) se calienta en un recipiente de vidrio de reacción en un baño de agua a 37 ºC. Después de alcanzar la temperatura requerida se agrega una cantidad definida de la sustancia de prueba como solución (Volumen del solvente máx. 2 % del volumen de plasma). El plasma se agita y se extrae inmediatamente una primera prueba (50–100 µl). En el período hasta 2 h después del comienzo de la incubación se extraen a continuación 4–6 alícuotas adicionales.

Las muestras de plasma se mezclan con acetonitrilo para la precipitación de las proteínas. Después de centrifugación se determinan cuantitativamente la sustancia de prueba y dado el caso productos de división conocidos de la sustancia de prueba en el sobrenadante con un procedimiento EM/CL–EM adecuado.

*) Se realizan determinaciones de estabilidad en sangre heparinizada (sangre de ratas y humana) – como se describió para el plasma.

d) Determinación de la estabilidad metabólica en hepatocitos:

Se determinan las estabilidades metabólicas de nuevos compuestos de prueba con respecto a los hepatocitos, incubándose los compuestos a bajas concentraciones (preferentemente menos de 1 µM) y con bajo número de células (preferentemente con 1*10^6 células/ml), para asegurar condiciones cinéticas en lo posible lineales en el ensayo. Siete muestras de la solución de incubación se retiran en función de un tiempo determinado para el análisis

por EM-CL, para determinar el tiempo de semivida (la degradación) del compuesto. De este tiempo de semivida se calculan diversos “parámetros de aclaramiento (CL)” (véase más abajo) y valores “Fmáx”.

Los Cl y los valores de Fmáx representan una medida para el metabolismo de “Fase 1” y “Fase 2” del compuesto en los hepatocitos. Para mantener en lo posible pequeña la influencia del disolvente orgánico sobre las enzimas en las mezclas de incubación, se limitan sus concentraciones en general a 1 % (acetonitrilo) y a 0,1 % (DMSO).

Para todas las especies y razas se calcula un número de células de hepatocitos en el hígado de 1,1*10^8 células/g de hígado. Los parámetros CL, cuyo cálculo se basa en tiempos de semivida que van más allá del tiempo incubación (usualmente 90 minutos) sólo pueden ser considerados como valores aproximados.

Los parámetros calculados y su significado son:

(QH = circulación sanguínea hepática específica de la especie)

Fmáx–bien agitado [%]: biodisponibilidad posible máxima después de la administración oral

Cálculo: (1–CL_{sangre} bien agitada/QH)*100

CL_{sangre}bien agitada [L/h*kg)]: Aclaramiento en sangre calculado (modelo bien agitado)

Cálculo: (QH*$CL'_{intrínseco}$)/QH+$CL'_{intrínseca}$)

$CL_{intrínseco}$)[ml/(min*kg)]: capacidad máxima del hígado (de los hepatocitos) para metabolizar un compuesto, bajo la suposición de que la circulación sanguínea del hígado no es limitante de la velocidad.

Cálculo: $CL'_{intrínsec,.aparente}$*número de hepatocitos específico de la especie [1,1*10^8 g/hígado]*peso del hígado específico de la especie [g/kg]

$CL'_{intrínseco,.aparente}$[ml/(min*mg)]: “normaliza” la constante de eliminación, dividiendo la misma por el número de células de hepatocitos usados x (x*10^6/ml).

Cálculo: k_{cl}[l/min]/número de células[x*10^6]/volumen de incubación [ml]).

e) Farmacocinética i.v. en ratas Wistar:

El día antes de la administración de la sustancia se implanta a los animales de ensayo (ratas Wistar machos, peso corporal 200–250 g) bajo narcosis con Isofluran® un catéter para la extracción de sangre en la vena yugular.

El día del ensayo se administra una dosis definida de la sustancia de prueba como solución con una jeringa de vidrio Hamilton® en la vena de la cola (administración por embolada, duración de la aplicación <10 s). Dentro de las 24 hs después de la administración de la sustancia se extraen secuencialmente muestras de sangre (8–12 puntos de tiempo) a través del catéter. Para la obtención del plasma se centrifugan las muestras en tubos de ensayo heparinizados. Por punto de tiempo se mezcla un volumen de plasma definido con acetonitrilo para la precipitación de las proteínas. Después de la centrifugación se determinan cuantitativamente con un procedimiento de EM/CL–EM adecuado la sustancia de prueba y dado el caso productos de división conocidos de la sustancia de prueba en el sobrenadante.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la sustancia de prueba y del compuesto de sustancia activa (A) liberado del mismo como AUC, $C_{máx}$, $T_{1/2}$ (tiempo de vida media) y CL (Clearance) se realiza a partir de las concentraciones plasmáticas medidas.

f) Determinación del efecto antitrombótico en un modelo de shunt arteriovenoso en ratas

Ratas machos en ayunas (cepa: HSD CPB:WU) fueron narcotizadas mediante administración intraperitoneal de una solución de Rompun(Ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). La formación de trombos se realizó en un shunt arteriovenoso de acuerdo con el procedimiento descrito por P. C. Wong et al. [*Thrombosis Research* 83: (2), 117–126 (1996)]. Para ello se preparan dejándolas libres la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. En la arteria se colocan un catéter de polietileno de 8 cm de longitud (PE60, Fa. Becton–Dickinson), seguido por un tubo flexible de 6 cm de longitud (R–3606, ID 3,2 mm, Fa. Kronlab), que contiene para provocar una superficie trombogénica un hilo de nylon doblado en un doble lazo y con una superficie áspera (60 x 0,26 mm, Fa. Berkley Trilene). En la vena yugular se coloca un catéter de polietileno (PE60, Fa. Becton–Dickinson) de 2 cm de longitud y se une a través de un catéter de polietileno (PE160, Fa. Becton–Dickinson) de 6 cm de longitud con el tubo flexible de Tygon. Los tubos flexibles se llenan con solución salina fisiológica antes de la apertura del shunt. La circulación extracorpórea se mantiene durante 15 min. Luego se retira el shunt y se pesa inmediatamente el hilo de nylon con el trombo. El peso vacío del hilo de nylon se determinó antes del comienzo del ensayo. La sustancia de prueba (como solución en solución salina fisiológica, que se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 0,1 N) se administra como inyección en embolada antes de aplicar la circulación extracorpórea.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención se pueden convertir, por ejemplo, de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

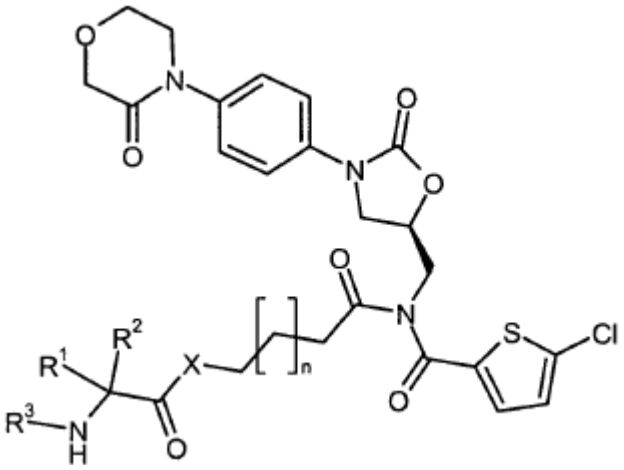
Solución i.v.

El compuesto según la invención se disuelve en una concentración por debajo del grado de saturación en un

disolvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %, que se ajustan cada una a un valor pH de 3–5). La solución se esteriliza eventualmente por filtración y/o se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



(I),

en la que

n representa el número 1 ó 2,

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH,

R^1 representa el grupo lateral de un α–aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa hidrógeno,

o

R^1 y R^3 están unidos a través de un grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$ y forman, junto con el átomo de nitrógeno o de carbono al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros,

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

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

n representa el número 1 ó 2,

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH,

R^1 representa hidrógeno, metilo, propan–2–ilo, propan–1–ilo, 2–metilpropan–1–ilo, imidazol–4–ilmetilo, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, carboximetilo, 2–carboxietilo, carbamoilmetilo, 2–carbamoiletilo, 4–aminobutan–1–ilo, 3–aminopropan–1–ilo, 3–guanidinopropan–1–ilo, bencilo o 4–hidroxibencilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa hidrógeno,

o

R^1 y R^3 están unidos a través de un grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$ y forman, junto con el átomo de nitrógeno o de carbono al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros,

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

3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que

n representa el número 1 ó 2,

X representa NH,

R^1 representa hidrógeno, metilo, propan–2–ilo, 2–metilpropan–1–ilo, imidazol–4–ilmetilo, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, carboximetilo, 2–carboxietilo, carbamoilmetilo, 2–carbamoiletilo, 4–aminobutan–1–ilo, bencilo o 4–hidroxibencilo,

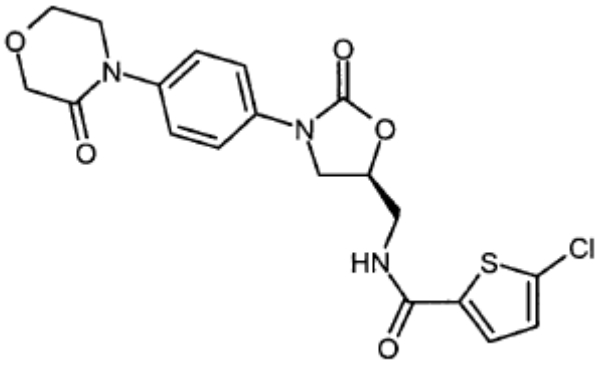
R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa hidrógeno,

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

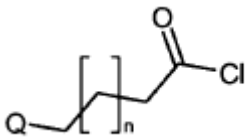
4. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] se convierte un compuesto de la fórmula



(A)

primero en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de la fórmula



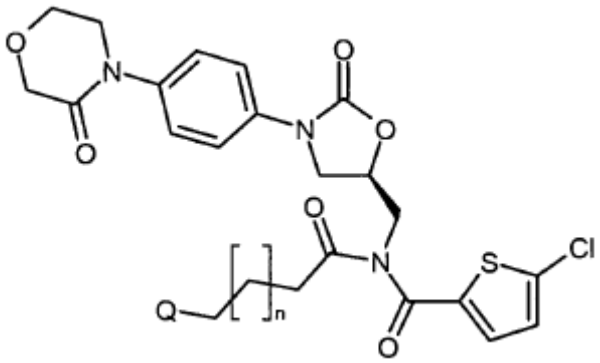
(II),

en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y

Q representa un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo,

en un compuesto de la fórmula



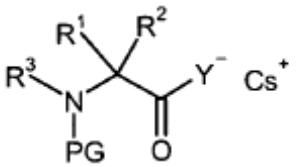
(III),

en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y

Q tiene el significado indicado en esta reivindicación,

luego se lo hace reaccionar según el procedimiento

[A1] en un disolvente inerte con la sal de cesio de un ácido α–aminocarboxílico o un ácido α–aminotiocarboxílico de la fórmula



(IV),

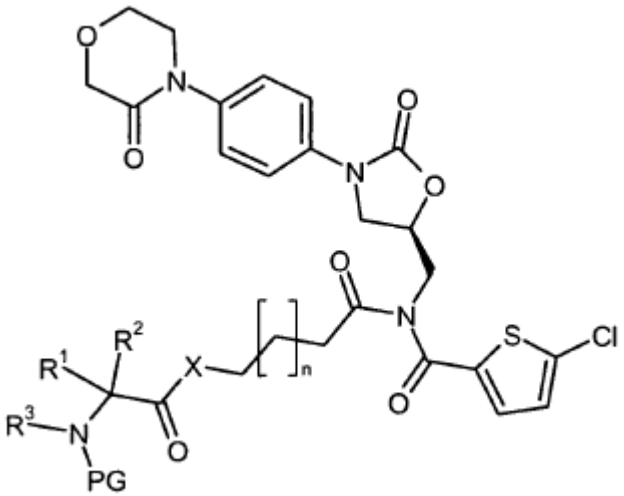
en la que R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

PG representa un grupo protector de amino como, por ejemplo, terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)

e

Y representa O o S,

dando un compuesto de la fórmula



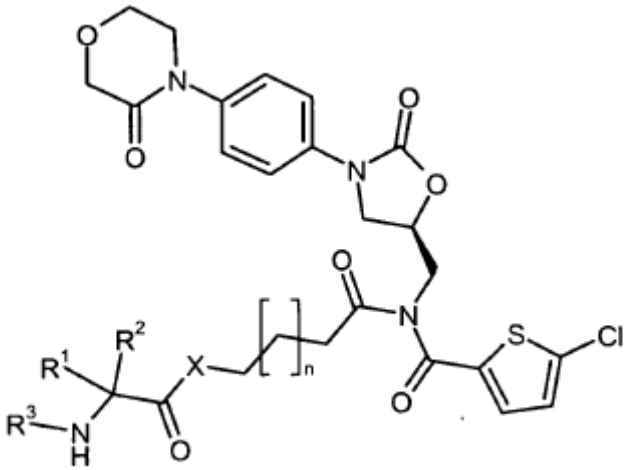
(V),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

PG tiene el significado indicado en esta reivindicación y

X representa O o S,

y luego se elimina el grupo protector PG según procedimientos usuales, obteniendo un compuesto de la fórmula

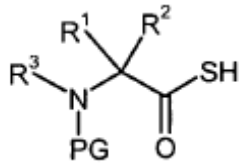


(I-A),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

X representa O o S, o

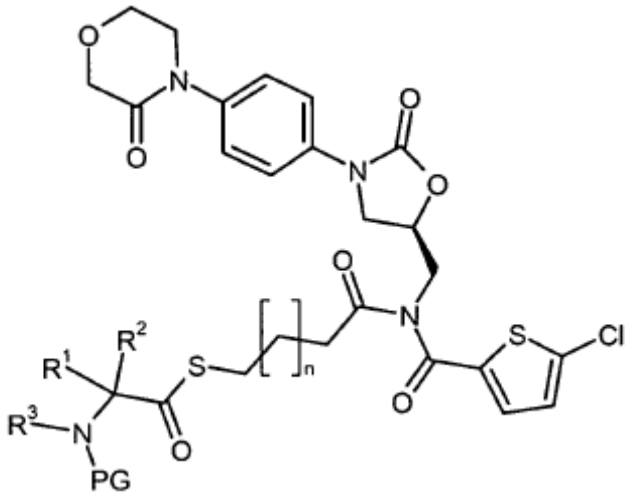
[A2] en un disolvente inerte en presencia de una base con un ácido α–aminotiocarboxílico de la fórmula



(VI),

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

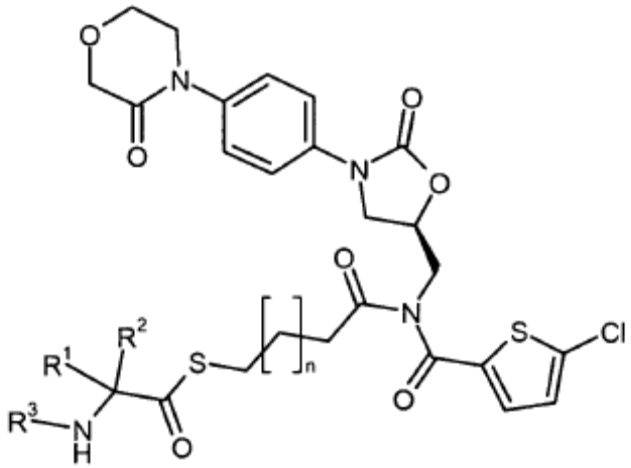
PG representa un grupo protector de amino como, por ejemplo, terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z), dando un compuesto de la fórmula



(V-A),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

PG tiene el significado indicado en esta reivindicación, y luego se elimina el grupo protector PG según procedimientos usuales obteniendo un compuesto de la fórmula

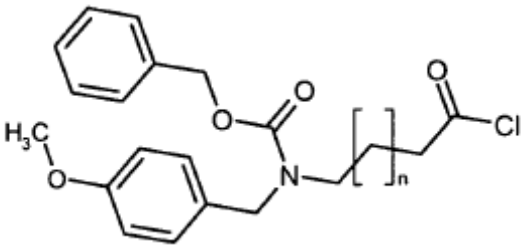


(I-A),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o

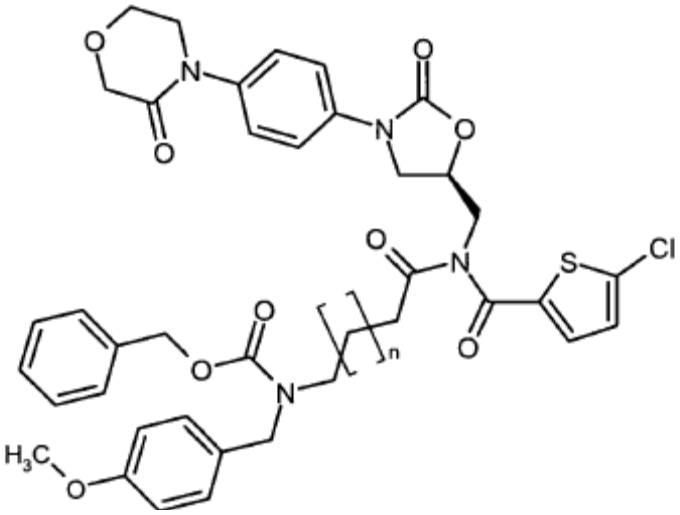
[B] el compuesto (A) se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de la fórmula



(VII),

en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

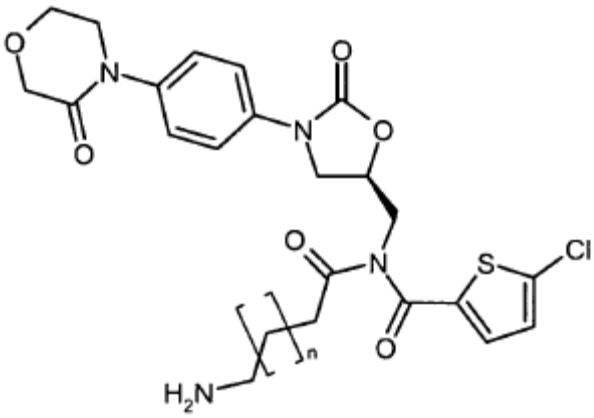
dando un compuesto de la fórmula



(VIII),

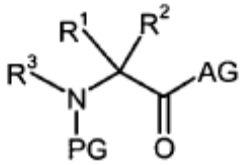
en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

luego se eliminan los grupos protectores según procedimientos usuales obteniendo un compuesto de la fórmula



(IX),

en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y luego se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto de la fórmula



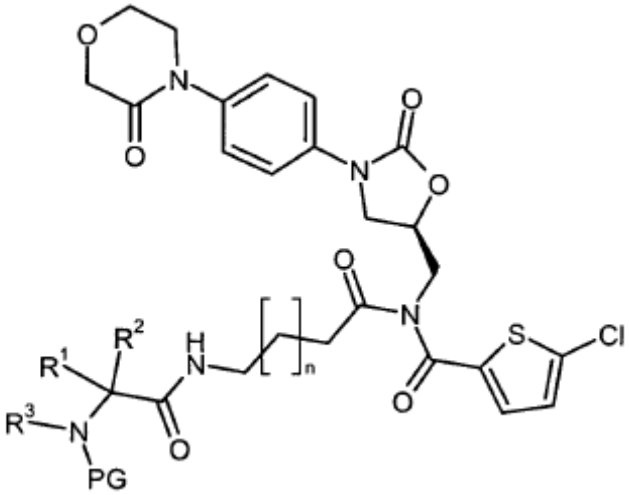
(X),

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

AG representa hidroxi o halógeno, con preferencia cloro o bromo o junto con el grupo carbonilo forma un éster activo, con preferencia éster de N–hidoxisuccinimida, o un anhídrido mixto, con preferencia un éster alquílico de ácido carbónico, con preferencia especial un éster etílico de ácido carbónico, y

PG representa un grupo protector de amino como, por ejemplo, terc.–butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z),

obteniendo un compuesto de la fórmula

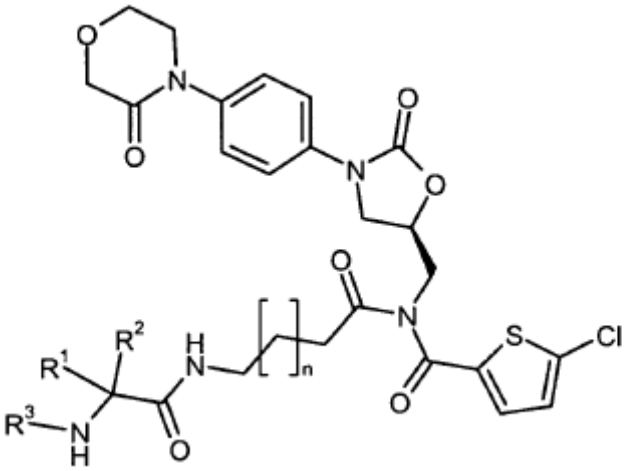


(XI)

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

PG tiene el significado indicado en esta reivindicación,

y luego se libera el grupo protector PG según procedimientos usuales obteniendo un compuesto de la fórmula



(I-B),

en la que n, R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y se convierten los compuestos de la fórmula (I–A) o bien (I–B) resultantes eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

6. Uso de un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas.

7. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, eventualmente en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.

8. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con otro principio activo.

9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas.

10. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9 para la aplicación intravenosa.