

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 021**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2000 E 04027037 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1526132**

54 Título: **Oxazolidinonas sustituidas y su uso como inhibidor del factor Xa**

30 Prioridad:

24.12.1999 DE 19962924

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

24.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STRAUB, ALEXANDER, DR.;
LAMPE, THOMAS, DR.;
POHLMANN, JENS, DR.;
RÖHRIG, SUSANNE, DR.;
PERZBORN, ELISABETH, DR.;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ, DR. y
PERNERSTORFER, JOSEPH, DR.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 457 021 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

Oxazolidinonas sustituidas y su uso como inhibidor del factor Xa

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. La presente invención se refiere especialmente a nuevos derivados de oxazolidinona, a procedimientos para su preparación y a su uso como principios activos en medicamentos.

La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo con cuya ayuda pueden "obturarse" rápidamente y con seguridad defectos en la pared de los vasos. Así puede evitarse o minimizarse la pérdida de sangre. La hemostasia después de la lesión en el vaso se realiza esencialmente mediante el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. A este respecto, participan numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno, en cuanto se activa, transforma, en cada caso, el siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada, se encuentra la transformación del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, de modo que proporcione un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, se diferencia en la coagulación sanguínea entre el sistema intrínseco y extrínseco, que desembocan finalmente en una ruta de reacción común. A este respecto, corresponde al factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor X, que tiene un papel clave, puesto que en él se reúnen ambas rutas de coagulación. La serinproteasa Xa activada escinde la protrombina para dar trombina. La trombina obtenida escinde a su vez de nuevo el fibrinógeno para dar fibrina, una sustancia coagulante fibrosa gelatinosa. Además, la trombina es un desencadenante potente de la agregación de trombocitos, que también realizan una importante contribución a la hemostasia.

El mantenimiento de la hemostasia normal entre la circulación y la trombosis está sujeto a un complejo mecanismo de regulación. La activación incontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa del proceso de activación puede provocar la formación de trombos locales o embolias en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardíacas. Esto puede conducir a enfermedades graves como infarto cardíaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas; estas enfermedades se denominan en lo sucesivo en conjunto también enfermedades tromboembólicas. Además, una hipercoagulabilidad, sistémica, con una coagulopatía de consumo puede conducir a la coagulación intravascular diseminada.

Estas enfermedades tromboembólicas son la causa principal de morbimortalidad en los países más industrializados (Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257ª edición 1994, Walter de Gruyter Verlag, pág. 199 y siguientes, entrada "Blutgerinnung (coagulación sanguínea)"; Römpf *Lexikon Chemie*, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, entrada "Blutgerinnung (coagulación sanguínea)"; Lubert Stryer, *Biochemie*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbG, Heidelberg, 1990, páginas 259 y siguientes).

Los anticoagulantes conocidos en el estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o la reducción de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas, a menudo graves. Por ello, un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades tromboembólicas eficaz se manifiesta en la práctica como muy difícil e insatisfactorio.

Para la terapia y la prevención de enfermedades tromboembólicas encuentra uso la heparina, que se administra por vía parenteral o subcutánea. A causa de sus propiedades farmacocinéticas más adecuadas, se prefiere hoy en día cada vez más la heparina de bajo peso molecular; sin embargo, no pueden evitarse tampoco aquí las desventajas conocidas expuestas a continuación que existen en la terapia con heparina. Así, la heparina es inactiva por vía oral, y posee una semivida comparativamente baja. Puesto que la heparina inhibe al mismo tiempo muchos factores de la cascada de la coagulación sanguínea, proporciona un efecto no selectivo. Además, existe un alto riesgo de hemorragia, especialmente pueden aparecer hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede conducir a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis (Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada "Heparin (heparina)"; Römpf *Lexikon Chemie*, versión 1.5, 1998; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, entrada "Heparin (heparina)").

Una segunda clase de anticoagulantes la representan los antagonistas de vitamina K. A estos pertenecen por ejemplo las 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben no selectivamente la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependiente de la vitamina K en el hígado. Condicionado por el mecanismo de acción, el efecto actúa muy lentamente (tiempo de latencia hasta el inicio de la actividad de 36 a 48 horas). Los compuestos pueden administrarse ciertamente por vía oral, pero a causa del alto riesgo de hemorragia y de los estrechos índices terapéuticos es necesaria una costosa regulación individual y observación del paciente. Además, se han descrito otros efectos secundarios como molestias gastrointestinales, caída del cabello y necrosis dérmica (Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, pág. 292 y siguientes, entrada "Cumarinderivate (derivados de cumarina)"; Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5ª edición, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985-1996, entrada "Vitamin K (vitamina K)").

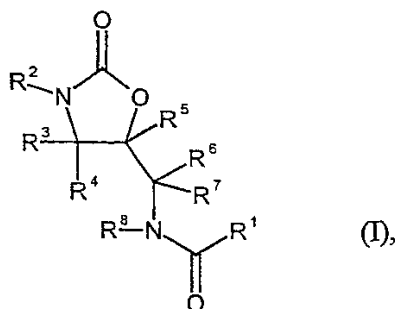
Ultimamente se ha descrito un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento y la prevención de enfermedades tromboembólicas. El objeto de este nuevo enfoque terapéutico es la inhibición del factor Xa (véanse los documentos WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J.A.

- 5 Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry (Inhibidores del factor Xa por química clásica y combinatoria), DDT 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J.A. Ostrem, Factor Xa inhibitors (Inhibidores del factor Xa), Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors (Inhibidores de trombina y factor Xa), Drugs of the future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents (Agentes antitrombóticos), Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R.M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1(1), 63). Además, se muestra que distintos compuestos tanto peptídicos como no peptídicos son eficaces en modelos animales como inhibidores del factor Xa.

El objetivo de la presente invención es ahora la preparación de nuevas sustancias para combatir enfermedades que presenten un muy amplio espectro terapéutico.

- 10 Pueden ser especialmente adecuadas para una prevención y/o un tratamiento eficaces de enfermedades tromboembólicas, y a este respecto evitar las desventajas anteriormente descritas del estado de la técnica, al menos parcialmente, entendiéndose por el término "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención, especialmente las enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.
- 15 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos anticoagulantes con selectividad aumentada que inhiban al factor de coagulación sanguínea Xa, y que puedan evitar a este respecto los problemas de los procedimientos terapéuticos conocidos en el estado de la técnica para enfermedades tromboembólicas, al menos parcialmente.

Son objeto de la presente invención, por lo tanto, oxazolidinonas sustituidas de fórmula general (I)



- 20 en la que

R¹ representa tiofeno (tienilo), que está sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; alquilo (C₁-C₈) y trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

- 25 D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

- 30 el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico de 4 a 9 miembros, que contiene hasta tres heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -CH₂-, -SO₂- o representa un enlace covalente;

en los que

- 35 el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanóilo (C₁-C₆); hidroxialquil (C₁-C₄)-carbonilo; -COOR²⁷; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇),

pudiendo estar el alquilo (C₁-C₆), por su parte, dado el caso, sustituido con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄),

cicloalquilo (C₃-C₇), alconoílo (C₁-C₄), carbamoílo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,

y/o

5 R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta tres, preferentemente hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄) o -COR³³,

en el que

10 R³³ significa alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilalquilo (C₁-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alcanoil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₈), que dado el caso puede estar sustituido con fenilo o acetilo, arilo (C₆-C₁₄), heteroarilo (C₅-C₁₀), trifluorometilo, tetrahidrofuranilo o butirrolactona,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

15 También son preferentes, a este respecto, los compuestos de la fórmula general (I),

en la que

R¹ representa tefeno (tienilo), que está sustituido una o más veces con halógeno; alquilo (C₁-C₈) o trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

20 D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene hasta tres heteroátomos y/o heteromembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

25 el resto "M" representa -CH₂- o representa un enlace covalente;

en los que

el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoil (C₁-C₆); -COOR²⁷; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇),

30 pudiendo estar el alquilo (C₁-C₆), por su parte, dado el caso, sustituido con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

35 y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta tres, preferentemente hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

40 R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanoil (C₁-C₄), aril (C₆-C₁₄)-carbonilo o heteroaril (C₅-C₁₀)-carbonilo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Son particularmente preferentes, a este respecto, los compuestos de la fórmula general (I),

en la que

R¹ representa tiofeno (tienilo), que está sustituido una o más veces con halógeno; alquilo (C₁-C₈) o trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

5 D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene hasta dos heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

10 el resto "M" representa un enlace covalente;

en los que

el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanóilo (C₁-C₃); -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

15 pudiendo estar el alquilo (C₁-C₄), por su parte, dado el caso, sustituido con un resto del grupo de ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

20 y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

25 R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanolilo (C₁-C₃) o fenilcarbonilo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferentes, a este respecto, los compuestos de la fórmula general (I),

en la que

30 R¹ representa 2-tiofeno, que está sustituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

D-M-A-,

35 en los que:

el resto "A" representa fenilo;

el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno y, dado el caso, otro heteroátomo y/o heteromiembro de cadena de la serie de S, SO, SO₂ y O; o hasta dos heteroátomos y/o heteromientos de cadena de la serie de S, SO, SO₂ y O;

40 el resto "M" representa un enlace covalente;

en los que

el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanóilo (C₁-C₃); -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

5 pudiendo estar el alquilo (C₁-C₄), por su parte, dado el caso, sustituido con un resto del grupo de ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

10 R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanolilo (C₁-C₃) o fenilcarbonilo,

15 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Especialmente, en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, el resto

R¹ puede representar tiofeno (tienilo), que está sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; alquilo (C₁-C₈) y trifluorometilo.

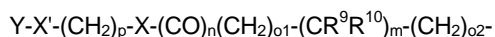
20 En los compuestos de la fórmula general (I) los restos

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden representar hidrógeno.

El resto R², es decir el resto orgánico, puede seleccionarse especialmente de los grupos de sustituyentes citados a continuación:

En los compuestos de fórmula general (I), el resto

25 R² puede representar especialmente un grupo de la siguiente fórmula:



en la que:

m significa un número entero entre 0 y 6, preferentemente entre 1 y 3,

n significa 0 o 1,

30 p significa un número entero entre 0 y 3, preferentemente 0 o 1,

o₁ significa un número entero 0 o 1,

o₂ significa un número entero 0 o 1,

R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos, y representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), preferentemente metilo, alcoxi (C₁-C₄), preferentemente metoxi, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo o flúor,

35 X y X' son iguales o distintos y representan O, N-R¹¹ o un enlace covalente,

en la que R¹¹ representa H, alquilo (C₁-C₄), preferentemente metilo, o cicloalquilo (C₃-C₇),

Y representa un resto hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene dado el caso de 1 a 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO₂,

40 pudiendo estar dado el caso sustituido este resto Y con un resto hidrocarburo aromático de 5 o 6 miembros o con un resto hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene dado el caso hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

pudiendo estar dado el caso sustituido a su vez éste con un resto del grupo de ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), -C(=NR¹²)NR¹³ y -NR¹⁴R¹⁵,

en los que:

R¹² significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

R¹³ y R^{13'} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇)

5 y/o

R¹³ y R^{13'}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros, que puede contener dado el caso hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S,

R¹⁴ y R¹⁵ son iguales o distintos, y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o alcanóilo (C₁-C₅),

10 y/o

este resto Y puede estar dado el caso sustituido además con un resto del grupo de oxo, ciano, tiono, halógeno, -OR¹⁶, =NR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} y alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar dado el caso sustituido el alquilo (C₁-C₄) a su vez con un resto del grupo de hidroxilo, ciano, -NR¹⁶R¹⁷ y -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'},

15 en los que

R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o alcanóilo (C₁-C₃),

R¹⁸ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

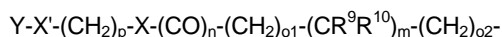
20 R¹⁹ y R^{19'} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇)

y/o

R¹⁹ y R^{19'}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que puede contener dado el caso hasta otros 2 heteroátomos del grupo de N, O y/o S.

Son especialmente preferentes compuestos de fórmula general (I) en los que el resto

25 R² representa un grupo de la siguiente fórmula:



en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significa un número entero 0 o 1,

30 p significa un número entero 0 o 1,

o₁ significa un número entero 0 o 1,

o₂ significa un número entero 0 o 1,

R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos y representan hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo o flúor,

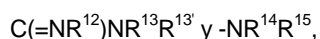
X y X' son iguales o distintos y representan O, N-R¹¹ o un enlace covalente,

35 en el que R¹¹ representa H o metilo,

Y representa un resto hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene dado el caso 1 o 2 heteroátomos y/o heteromembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO₂, especialmente ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

40 pudiendo estar dado el caso sustituido este resto Y con un resto hidrocarburo aromático de 5 o 6 miembros, o cíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, que contiene dado el caso hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

pudiendo estar dado el caso sustituido a su vez con un resto del grupo de ciano, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), -



en los que

R¹² significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

5 R¹³ y R^{13'} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo

y/o

R¹³ y R^{13'}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que puede contener dado el caso hasta otros 2 heteroátomos del grupo de N, O y/o S, especialmente piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,

10 R¹⁴ y R¹⁵ son iguales o distintos, y significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o acetilo,

y/o

este resto Y puede estar dado el caso sustituido además con un resto del grupo de oxo, ciano, tiono, flúor, cloro, -OH, -OCH₃, =NR¹⁶, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} y metilo,

15 pudiendo estar dado el caso sustituido el metilo con un resto del grupo de hidroxilo, ciano, -NR¹⁶R¹⁷ y -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'},

en los que

R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, cicloalquilo (C₃-C₇) o acetilo,

20 R¹⁸ significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo (C₃-C₇);

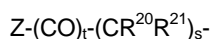
R¹⁹ y R^{19'} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o cicloalquilo (C₃-C₇)

y/o

25 R¹⁹ y R^{19'}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que puede contener dado el caso hasta 2 heteroátomos más del grupo de N, O y/o S, especialmente piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Igualmente, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R² puede representar un grupo de la siguiente fórmula:



en la que:

30 s significa un número entero de 1 a 6,

t significa 0 o 1,

R²⁰ y R²¹ son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo o flúor,

Z representa un resto que se selecciona del grupo de ciano, -C(NR²²R²³)=NR²⁴, -CO(NH)_uNR²²R²³ y -NR²⁵R²⁶,

35 en las que

u significa bien 0 o bien 1, preferentemente 0, y

R²², R²³ y R²⁴ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), preferentemente hidrógeno o metilo,

y/o

40 R²² y R²³, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que puede contener dado el caso hasta otros 2 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂,

R²⁵ y R²⁶ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-

C₇), preferentemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar dado el caso sustituidos a su vez el alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇) con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₆).

Además, en los compuestos de fórmula general (I), el resto

R² representa uno de los grupos siguientes:

5 A-,

D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

10 el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene hasta tres heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -CH₂- o representa un enlace covalente;

en los que

15 el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanóilo (C₁-C₆); -COOR²⁷; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇),

pudiendo estar el alquilo (C₁-C₆), por su parte, dado el caso, sustituido con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

20 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta tres, preferentemente hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

25 R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanóilo (C₁-C₄), aril (C₆-C₁₄)-carbonilo o heteroaril (C₅-C₁₀)-carbonilo,

También son preferentes compuestos de la fórmula general (I), en la que el resto

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

30 D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene hasta dos heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

35 el resto "M" representa un enlace covalente;

en los que

el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanóilo (C₁-C₃); -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

40 pudiendo estar el alquilo (C₁-C₄), por su parte, dado el caso, sustituido con un resto del grupo de ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

R^{27} , R^{28} y R^{29} son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

5 R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxialquilo (C_1 - C_4), alcanolilo (C_1 - C_3) o fenilcarbonilo.

10 Hasta ahora se han descrito las oxazolidinonas esencialmente sólo como antibióticos, aislados también como inhibidores de MAO y antagonistas de fibrinógeno (revisión: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin., Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), en los que parece ser esencial para el efecto antibacteriano un pequeño grupo 5-[acilaminometilo] (preferentemente 5-[acetilaminometilo]).

15 Son conocidas las aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas sustituidas en las que puede estar unido al átomo de N del anillo de oxazolidinona un resto fenilo sustituido una o varias veces, y que pueden presentar un resto N-metil-2-tiofenocarboxamida no sustituido en la posición 5 del anillo de oxazolidinona, así como su uso como sustancias de actividad antibacteriana, de los documentos de patente de EE.UU. US-A-5929248, US-A-5801246, US-A-5756732, US-A-5654435, US-A-5654428 y US-A-5565571.

Además, son conocidas oxazolidinonas que contienen benzamidina como intermedios sintéticos en la síntesis de inhibidores del factor Xa o antagonistas de fibrinógeno (documentos WO-A-99/31092, EP-A-623615).

20 Los compuestos según la invención de fórmula general (I) pueden existir, dependiendo del patrón de sustitución, en formas estereoisoméricas que se comportan como objeto e imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como objeto e imagen especular (diastereoisómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereoisómeros o a sus correspondientes mezclas. Las formas racémicas pueden separarse de forma conocida igualmente que los diastereoisómeros en los componentes estereoisoméricos individuales.

25 Además, determinados compuestos de fórmula general (I) pueden presentarse en formas tautoméricas. Esto es conocido por el experto, y dichos compuestos están igualmente comprendidos en el alcance de la invención.

30 Las sales fisiológicamente inocuas, es decir, sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser sales de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Se prefieren sales con ácidos inorgánicos como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico; o sales con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico o ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido naftalenodisulfónico.

35 Como sales farmacéuticamente aceptables pueden citarse también sales con bases convencionales, como por ejemplo sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio o magnesio) o sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas, como por ejemplo dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

40 Como "hidratos" se designan según la invención dichas formas de los compuestos de fórmula general (I) anterior que se forman, en estado sólido o líquido, mediante hidratación con agua de una molécula de compuesto (solvato). En los hidratos, las moléculas de agua se disponen como valencias secundarias mediante fuerzas intermoleculares, especialmente enlaces de puente de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen agua como la denominada agua de cristalización en relaciones estequiométricas, no teniendo que ser las moléculas de agua las equivalentes respecto de su valencia de enlace. Son ejemplos de hidratos sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente, se tienen en cuenta los hidratos de sales de los compuestos según la invención.

45 Como "profármacos" se designan según la invención dichas formas de los compuestos de fórmula general (I) anterior que pueden ser biológicamente activas o inactivas por sí mismas, pero que pueden transformarse en la correspondiente forma biológicamente activa (por ejemplo metabólicamente, solvolíticamente o de otra manera).

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes cloro o flúor.

50 Alquilo (C_1 - C_8) representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alquilo con menos átomos de carbono, como por ejemplo alquilo (C_1 - C_6) y alquilo (C_1 - C_4). En general, se considera que es preferente el alquilo (C_1 - C_4).

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros sustituyentes más complejos, como por ejemplo alquilsulfonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo o alquilaminoalquilo.

Cicloalquilo (C₃-C₇) representa un resto alquilo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono. Se mencionan como ejemplos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos cicloalquilo con menos átomos de carbono, como por ejemplo cicloalquilo (C₃-C₅). Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 De esta definición deriva también el significado de los correspondiente componentes de otros sustituyentes complejos, como por ejemplo cicloalcanoílo.

Alquenilo (C₂-C₆) representa, en el marco de la invención, un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono. Pueden mencionarse como ejemplos: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

- 10 Alcoxi (C₁-C₈) representa un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. Se mencionan como ejemplos: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, n-heptoxi y n-octoxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcoxi con menos átomos de carbono, como por ejemplo alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄). En general es válido que se prefiere el alcoxi (C₁-C₄).

- 15 De esta definición deriva también el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos como por ejemplo alcoxi-alquilo, alcoxycarbonil-alquilo y alcoxycarbonilo.

- 20 Mono- o dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo representa un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo, y que presenta un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado, o dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o distintos de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Se mencionan como ejemplos: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-propilamino y *N*-t-butil-*N*-metilamino.

- 25 Alcanoílo (C₁-C₆) representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que lleva un átomo de oxígeno unido por doble enlace en la posición 1, y que está unido a través de la posición 1. Se citan como ejemplos: formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, i-butililo, pivaloílo, n-hexanoílo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoílo con menos átomos de carbono, como por ejemplo alcanoílo (C₁-C₅), alcanoílo (C₁-C₄) y alcanoílo (C₁-C₃). En general, se considera que es preferente el alcanoílo (C₁-C₃).

De esta definición deriva también el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos como por ejemplo cicloalcanoílo y alcanoílalquilo.

Cicloalcanoílo (C₃-C₇) representa un resto cicloalquilo como se ha definido anteriormente de 3 a 7 átomos de carbono que está unido a través de un grupo carbonilo.

- 30 Alcanoílo (C₁-C₆)oximetiloxi representa un resto alcanoíloximetiloxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: acetoximetiloxi, propionoximetiloxi, n-butiroximetiloxi, t-butiroximetiloxi, pivaloíloximetiloxi, n-hexanoíloximetiloxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoíloximetiloxi con menos átomos de carbono, como por ejemplo alcanoílo (C₁-C₃)oximetiloxi. En general, se considera que es preferente el alcanoílo (C₁-C₃)oximetiloxi.

- 35 Arilo (C₅-C₁₄) representa un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: fenilo, naftilo, fenantreno y antraceno. De esta definición derivan análogamente los correspondientes restos arilo de menos átomos de carbono, como por ejemplo arilo (C₆-C₁₀). En general, se considera que es preferente el arilo (C₆-C₁₀).

De esta definición se deriva también el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos, como por ejemplo arilcarbonilo.

- 40 Heteroarilo (C₅-C₁₀) o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena del grupo de S, O, N y/o NO (N-óxido) representa un heteroaromático monocíclico o bicíclico que está unido a través de un átomo de carbono del anillo del heteroaromático, dado el caso también a través de un átomo de nitrógeno del anillo del heteroaromático. Se citan como ejemplos: piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazino, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizino, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes heterociclos con un tamaño menor de anillo, como por ejemplo heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros. En general, se considera que son preferentes heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros, como por ejemplo piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazino, furilo y tienilo.

- 50 De esta definición se deriva también el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos, como por ejemplo heteroaril (C₅-C₁₀)carbonilo.

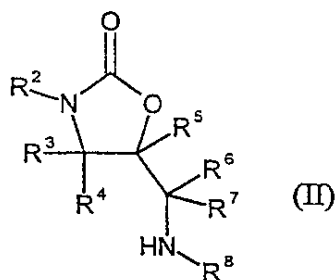
Un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico de 3 a 9 miembros, dado el caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena del grupo de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y/o O representa un heterociclo que puede contener uno o varios dobles enlaces, que puede ser monocíclico o bicíclico, en el que puede condensarse un anillo de benceno en dos átomos de carbono de anillo adyacentes y que está unido a

través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Se mencionan como ejemplos: tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, N-óxido de morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo y ciclohexilo. Son preferentes piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

5 De esta definición derivan análogamente los correspondientes ciclos con menor tamaño de anillo, como por ejemplo ciclos de 5 a 7 miembros.

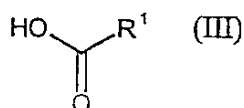
Es también objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula general (I), en el que se hacen reaccionar según una alternativa del procedimiento

[A] compuestos de fórmula general (II)



10 en la que

los restos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente, con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)

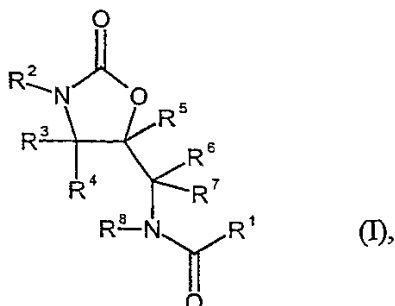


en la que

15 el resto R^1 tiene el significado dado anteriormente,

o con los correspondientes halogenuros de ácido carboxílico, preferentemente cloruros de ácido carboxílico, o con los correspondientes anhídridos de ácido carboxílico simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos anteriormente definidos de fórmula general (III)

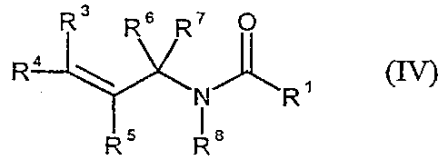
20 en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, hasta compuestos de fórmula general (I)



en la que

los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente, o según otra alternativa de procedimiento

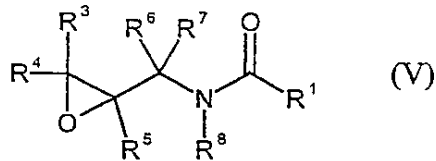
25 [B] se transforman compuestos de fórmula general (IV)



en la que

los restos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente,

5 con un agente de oxidación selectivo adecuado en un disolvente inerte en el epóxido correspondiente de fórmula general (V)



en la que

los restos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente,

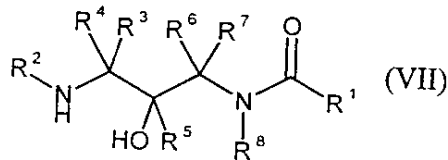
10 y mediante reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador con una amina de fórmula general (VI)



en la que

el resto R^2 tiene el significado dado anteriormente,

se preparan en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)

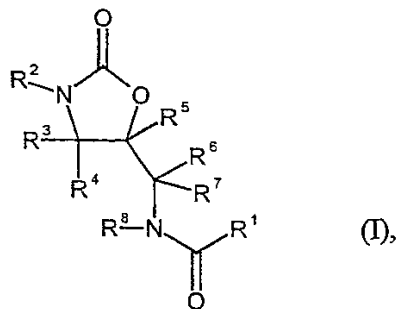


15

en la que

los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado anteriormente y

a continuación se ciclan en disolvente inerte en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno, como por ejemplo carbonildiimidazol (CDI), para dar los compuestos de fórmula general (I)



20

en la que

los restos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado dado anteriormente,

- 5 pudiendo añadirse tanto a la alternativa de procedimiento [A] como a la alternativa de procedimiento [B], en el caso en que R² contenga un resto hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 7 miembros con uno o varios heteroátomos iguales o distintos del grupo de N y S, una oxidación con un agente de oxidación selectivo para dar la correspondientes sulfona, sulfóxido o N-óxido

y/o

pudiendo añadirse tanto a la alternativa de procedimiento [A] como a la alternativa de procedimiento [B], en el caso de que el compuesto preparado de esta manera presente un grupo ciano en la molécula, una amidinación de este grupo ciano con los procedimientos convencionales

- 10 y/o

pudiendo añadirse tanto a la alternativa del procedimiento [A] como también a la alternativa del procedimiento [B] en el caso en el que el compuesto preparado de este modo presente un grupo de protección de amino BOC en la molécula, una disociación de este grupo de protección de amino BOC con los procedimientos habituales

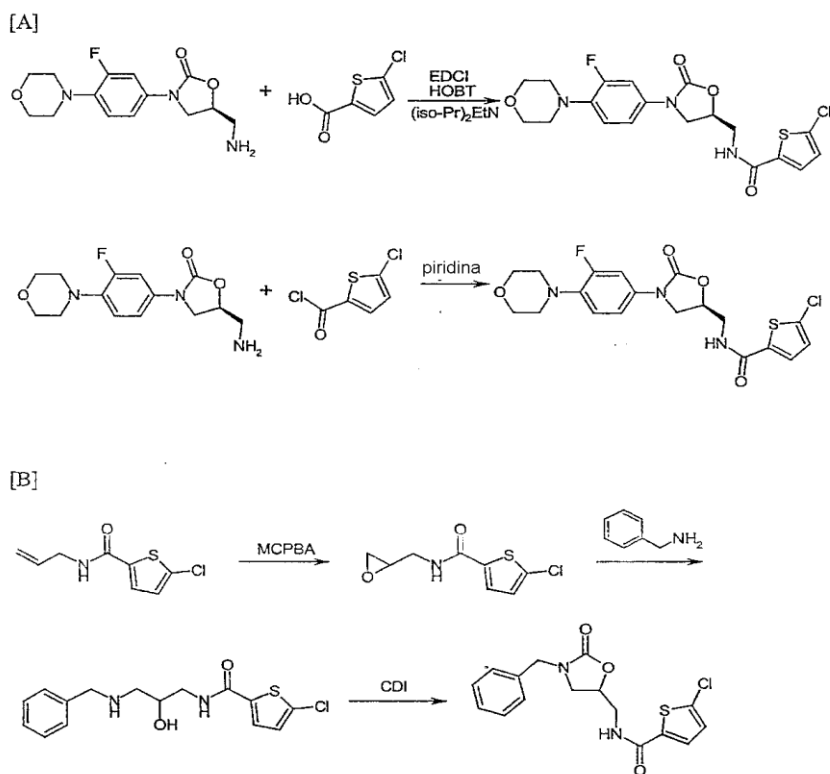
y/o

- 15 pudiendo añadirse tanto a la alternativa del procedimiento [A] como también a la alternativa del procedimiento [B] en el caso en el que el compuesto preparado de este modo presente un resto de anilina o bencilamina en la molécula, una reacción de este grupo amino con reactivos diferentes tales como ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, isocianatos, cloruros de ácidos sulfónicos o halogenuros de alquilo para dar los derivados correspondientes

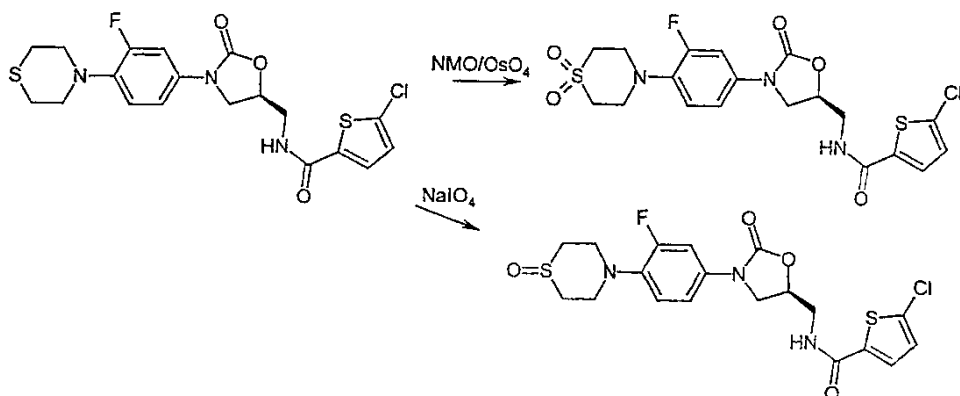
- 20 y/o

pudiendo añadirse tanto a la alternativa del procedimiento [A] como también a la alternativa del procedimiento [B] en el caso en el que el compuesto preparado de este modo presente un anillo de fenilo en la molécula, una reacción con ácido clorosulfónico y posterior reacción con aminas para dar las sulfonamidas correspondientes.

Los procedimientos según la invención pueden ilustrarse, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de fórmulas:



La etapa de oxidación realizada, dado el caso, anteriormente descrita puede ilustrarse, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de fórmulas:



5 Son adecuados a este respecto como disolventes para el procedimiento descrito anteriormente los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetileno o tricloroetileno; éteres como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter; alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol; hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina, triamida del ácido hexametilfosfórico o agua.

Es igualmente posible usar mezclas de disolventes de los disolventes anteriormente citados.

10 Son adecuados a este respecto como reactivos de activación o acoplamiento para los procedimientos anteriormente

descritos los reactivos usados habitualmente para ello, especialmente *N*'-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol-H₂O y similares.

5 Son adecuadas como bases las bases inorgánicas y orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos como por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de sodio o potasio, o metanolato de potasio o sodio, o etanolato de potasio o sodio, o terc-butolato de potasio o amidas como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio o aminas como trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina o piridina.

La base puede usarse a este respecto en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente de 1 a 2 mol, respecto a 1 mol del compuesto de fórmula general (II).

10 Las reacciones se realizan en general en un intervalo de temperaturas desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo, preferentemente en el intervalo desde 0 °C hasta la temperatura de reflujo.

Las reacciones pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar (50 a 500 kPa)). En general se trabaja a presión normal.

15 Se consideran como agentes de oxidación selectivos adecuados, tanto para la preparación del epóxido como para la oxidación dado el caso llevada a cabo hasta sulfona, sulfóxido o N-óxido, por ejemplo ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), metaperoydato de sodio, N-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), ácido monoperoxiáltico o tetróxido de osmio.

Respecto de la preparación del epóxido, se usan las condiciones de preparación convencionales para ello.

20 Respecto de las condiciones más detalladas del procedimiento para la oxidación dado el caso llevada a cabo hasta sulfona, sulfóxido o N-óxido, puede remitirse a la siguiente bibliografía: M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 680, así como el documento WO-A-97/10223.

Además, puede remitirse a los ejemplos 14 a 16 citados en la parte experimental.

La amidinación dado el caso llevada a cabo se realiza en condiciones convencionales. Para más detalles remitirse a los ejemplos 31 a 35 y 140 a 147.

25 Los compuestos de fórmulas generales (II), (III), (IV) y (VI) son conocidos por el experto, o pueden prepararse según procedimientos convencionales. Para las oxazolidinonas, especialmente las 5-(aminometil)-2-oxooxazolidinas requeridas, véanse los documentos WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W.A. Gregory y col., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

Los compuestos según la invención de fórmula general (I) muestran un valioso espectro de actividad farmacológica no previsible, y por tanto son especialmente adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades.

30 Los compuestos según la invención de fórmula general (I), incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante, actúan especialmente como anticoagulantes y pueden usarse por tanto preferentemente en medicamentos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Entre las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención se consideran especialmente las enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

35

Además, los compuestos según la invención de fórmula general I, incluyendo los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante, son adecuados igualmente para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

40 Finalmente, los compuestos según la invención de fórmula general I, incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante, se tienen en cuenta igualmente para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis y artritis, y además igualmente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y de cáncer.

45 Los compuestos según la invención de fórmula general I, incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante, actúan especialmente como inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguínea Xa y no inhiben, o solo a concentraciones claramente elevadas, otras serinaproteasas como trombina, plasmina o tripsina.

50 Como "selectivo" se designa en el marco de la presente invención a dichos inhibidores del factor de coagulación sanguínea Xa en los que el valor de CI₅₀ para la inhibición del factor Xa frente a los valores de CI₅₀ para la inhibición de otras serinaproteasas, especialmente trombina, plasmina o tripsina, sea aproximadamente 100 veces menor, preferentemente aproximadamente 500 veces menor, especialmente aproximadamente 1000 veces menor; refiriéndose respecto de los procedimientos de ensayo para la selectividad, los procedimientos de ensayo descritos a continuación de los ejemplos A-1) a.1) y a.2).

Los compuestos según la invención de fórmula general (I), incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante, pueden usarse además también para reducir la coagulación sanguínea *ex vivo*, por ejemplo en sangre conservada o muestras biológicas que contienen factor Xa.

5 Son objeto de la presente invención por tanto oxazolidinonas de fórmula (I) que producen especialmente una inhibición inesperada, potente y selectiva del factor Xa, válida también para los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante.

Son otros objetos de la presente invención por tanto también medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención de fórmula general (I) con uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacológicamente inocuos, y que pueden usarse para las indicaciones anteriormente citadas.

10 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de cuerpos humanos o animales, especialmente de las enfermedades anteriormente citadas, usando los compuestos según la invención de fórmula general (I), incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante.

15 La presente invención comprende también un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, en particular en sangre conservada o muestras biológicas, que contienen el factor Xa, caracterizado porque se añaden compuestos de la fórmula general (I), incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante.

20 Para la administración de los compuestos según la invención pueden tenerse en cuenta todas las formas de administración convencionales. La administración se realiza preferentemente por vía oral, lingual, sublingual, bucal, rectal o parenteral (es decir, con la evitación del tracto intestinal, por tanto intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intracutánea, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular). Son especialmente adecuadas la administración oral e intravenosa. Es muy particularmente preferente la administración oral, que presenta otra ventaja frente a la terapia conocida del estado de la técnica de las enfermedades tromboembólicas.

25 Los nuevos principios activos de fórmula general (I) pueden transformarse de manera conocida en las formulaciones convencionales como comprimidos, grageas, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, usando vehículos o disolventes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. A este respecto, el compuesto terapéutico activo debe estar presente respectivamente en una concentración de aproximadamente el 0,1 al 95 % en peso, preferentemente del 0,5 al 90 % en peso, especialmente del 1 al 85 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación indicado.

30 A pesar de ello, puede ser necesario desviarse de las cantidades anteriormente citadas, dependiendo por supuesto del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o el intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores anteriormente citados. En caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

35 Las formulaciones pueden prepararse por ejemplo mediante dilución del principio activo con disolventes y/o vehículos, usando dado el caso emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo usarse dado el caso en el caso del uso de agua como agente de dilución, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

40 En general, ha mostrado ser ventajoso en la administración intravenosa administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg, especialmente de aproximadamente 0,1 a 8 mg/kg de peso corporal para obtener un resultado eficaz.

En general, ha mostrado ser ventajoso en la administración oral administrar cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, especialmente de aproximadamente 0,5 a 8 mg/kg de peso corporal para obtener un resultado eficaz.

45 A pesar de ello, puede ser necesario dado el caso desviarse de las cantidades citadas anteriormente en la administración intravenosa u oral, dependiendo por supuesto del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o el intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores anteriormente citados. En caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día o como infusión continua.

50 Los compuestos según la invención de fórmula (I), incluyendo también los compuestos excluidos de las sustancias protegidas por la solicitante, se distinguen frente a los preparados habituales para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas especialmente porque alcanzan una mayor amplitud terapéutica mediante la inhibición selectiva del factor Xa. Esto significa para los pacientes un menor riesgo de hemorragia, y para el médico encargado del tratamiento una mejor capacidad de regulación del paciente. Además, se realiza un inicio de la acción más rápido condicionado por el mecanismo. Pero, sobre todo, los compuestos según la invención permiten una forma de administración oral, en la que

55

reside otra ventaja de la terapia con los compuestos según la invención.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos, que sin embargo no deben limitar en modo alguno la invención.

Ejemplos

5 **A. Evaluación de la actividad fisiológica**

1. Procedimientos de ensayo generales

Pueden comprobarse las propiedades biológicas especialmente preferentes de los compuestos según la invención mediante los siguientes procedimientos.

a) Descripción del ensayo (in vitro)

10 **a.1) Medida de la inhibición del factor Xa**

Se midió la actividad enzimática del factor Xa humano (FX) mediante la reacción de un sustrato cromógeno específico de FXa. A este respecto, se escinde el factor Xa del sustrato cromogénico p-nitroanilina. Se llevaron a cabo las determinaciones de la manera siguiente en placas de microvaloración.

15 Se disolvieron las sustancias de ensayo a distintas concentraciones en DMSO y se incubaron durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-Tris(hidroximetil)aminometano], NaCl 150 mmol/l, BSA al 0,1 % (seroalbúmina bovina), pH= 8,3) a 25 °C. Sirve como control DMSO puro. A continuación, se añadió el sustrato cromogénico (Pefachrome^(R) FXa 150 µmol/l de la compañía Pentapharm). Después de 20 minutos de duración de la incubación a 25 °C, se determinó la extinción a 405 nm. Se compararon las extinciones de las preparaciones de ensayo con la sustancia de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo, y se calcularon a partir de ellas los valores de CI₅₀.

a.2) Determinación de la selectividad

25 Para la verificación de la inhibición selectiva de Fxa, se determinó la inhibición de las sustancias de ensayo sobre otras serínproteasas humanas, como trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de la trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l) se disolvieron estas enzimas en tampón Tris (100 mmol/l, CaCl₂ 20 mmol/l, pH= 8,0) y se incubaron durante 10 minutos con sustancia de ensayo o disolvente. A continuación, se inició la reacción enzimática mediante la adición del correspondiente sustrato cromogénico específico (Chromozym Thrombin^(R) de la compañía Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin^(R) de la compañía Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin^(R) de la compañía Boehringer Mannheim) y se determinó la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Se llevaron a cabo todas las determinaciones a 37 °C. Se compararon las extinciones de las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo con las muestras de control sin sustancia de ensayo, y se calcularon a partir de ellas los valores de CI₅₀.

a.3) Determinación de la actividad anticoagulante

35 Se determinó la actividad anticoagulante de las sustancias de ensayo *in vitro* en plasma humano. Para ello se extrajo sangre humana usando una solución de citrato de sodio 0,11 molar como colector en una relación de mezcla de citrato de sodio/sangre 1/9. Se mezcló bien la sangre inmediatamente después de la extracción, y se centrifugó durante 10 minutos a aproximadamente 2000 g. Se pipeteó el sobrenadante. Se determinó el tiempo de protrombina (TP, sinónimos: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondientes disolvente con un estuche de ensayo comercial (Neoplastin^(R) de la compañía Boehringer Mannheim). Se incubaron los compuestos de ensayo durante 10 minutos a 37 °C con el plasma. A continuación, se disolvió el coágulo por adición de tromboplastina, y se determinó el momento de inicio de la coagulación. Se reseñó la concentración de sustancia de ensayo que producía una duplicación del tiempo de protrombina.

b) Determinación de la actividad antitrombótica (in vivo)

b.1) Modelo de desvío arteriovenoso (ratas)

45 Se anestesiaron ratones macho en ayunas (cepa: HSD CPB:WU) con un peso de 200-250 g con una solución de Rompun/Ketavet (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Se provocó la formación de trombos en un desvío arteriovenoso con ayuda del procedimiento descrito por Christopher N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para ello, se limpiaron la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se colocó un desvío extracorporeal mediante un tubo de polietileno (PE 60) de 10 cm de longitud entre ambos vasos. Este tubo de polietileno estaba unido en el medio a otro tubo de polietileno (PE 160) de 3 cm de longitud que contenía un hilo de nailon rugoso y dispuesto en un nudo para obtener una superficie trombogénica. Se mantuvo la circulación extracorporeal durante 15 minutos. Después se separó el desvío y se pesó inmediatamente el hilo de nailon con el trombo. Se reseñó previamente el peso en vacío del hilo de nailon. Se administraron las sustancias de ensayo antes de la colocación de la circulación extracorporeal por vía intravenosa por la vena de la cola, o por vía oral mediante una sonda esofágica a los animales despiertos.

Los resultados se muestran en la Tabla 1

Tabla 1: Actividad antitrombótica en el modelo de desvío (ratas) después de administración oral o intravenosa

Ejemplo	DE ₅₀ [mg/kg] p.o.	DE ₅₀ [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

b.2) Modelo de trombosis arterial (ratas)

- 5 Se anestesiaron ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB/WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas tenían un peso medio de aproximadamente 200 g. Se limpió la arteria carótida izquierda (aproximadamente 2 cm). Se indujo la formación de un trombo arterial mediante una lesión mecánica del vaso con ayuda del procedimiento descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello, se desconectó del flujo sanguíneo con una pinza la arteria carótida limpiada, se enfrió durante 2 minutos en una ranura metálica a -12 °C y se comprimió con un peso de 200 g al mismo tiempo para estandarizar el tamaño del trombo. A continuación, se redujo además el flujo sanguíneo mediante un clip situado en la arteria carótida distal al segmento de vaso lesionado. Se quitó la pinza proximal, se cerró la lesión, y se volvió a abrir después de 4 horas para extraer el segmento de vaso lesionado. Se abrió longitudinalmente el segmento de vaso y se separó el trombo del segmento lesionado de vaso. Se reseñó inmediatamente el peso húmedo del trombo. Se administraron las sustancias de ensayo al inicio del ensayo por vía intravenosa por la vena de la cola, o por vía oral mediante sonda esofágica a los animales despiertos.

b.3) Modelo de trombosis venosa (ratas)

- 20 Se anestesiaron ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB:WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas tenían un peso medio de 200 g. Se limpió la vena yugular izquierda (aproximadamente 2 cm). Se indujo la formación de un trombo venoso mediante una lesión mecánica del vaso con ayuda del procedimiento descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello, se desconectó del flujo sanguíneo con una pinza la vena yugular, se enfrió durante 2 minutos en una ranura metálica a -12 °C y se comprimió con un peso de 200 g al mismo tiempo para estandarizar el tamaño del trombo. Se volvió a abrir el flujo sanguíneo y se cerró la lesión. Después de 4 horas, se volvió a abrir la lesión para separar los trombos de los segmentos de vaso lesionados. Se reseñó inmediatamente el peso húmedo del trombo. Se administraron las sustancias de ensayo al inicio del ensayo por vía intravenosa por la vena de la cola, o por vía oral mediante sonda esofágica a los animales despiertos.

B Ejemplos de preparación

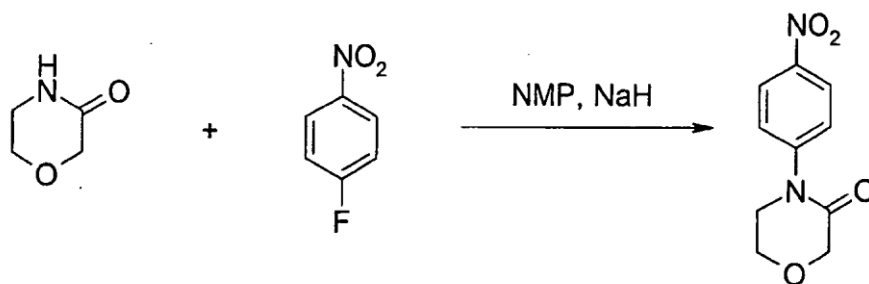
Compuestos de partida

La preparación de 3-morfolinona se describe en el documento US 5 349 045.

La preparación de N-(2,3-epoxipropil)ftalimida se describe por J.-W. Chern y col., Tetrahedron Lett. 1998,39,8483.

- 30 Las anilinas sustituidas pueden obtenerse haciendo reaccionar, por ejemplo, 4-fluoronitrobenzoceno, 2,4-difluoronitrobenzoceno o 4-cloronitrobenzoceno con las aminas o amidas correspondientes en presencia de una base. Esto puede realizarse también usando catalizadores de Pd tales como Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) o cobre (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer y col., Heterocycles 1998,48,2225). Del mismo modo pueden transformarse compuestos haloaromáticos sin grupos nitro en primer lugar en las amidas correspondientes para nitrarlas a continuación en la posición 4 (documento US3279880).

I. 4-(4-Morfolin-3-onil)nitrobenzoceno



En 2 l de N-metilpirrolidona (NMP) se disuelven 2 moles (202 g) de morfolin-3-ona (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188). Durante un periodo de 2 h se realiza ahora la adición en porciones de 88 g (2,2 mol) de hidruro de sodio (al 60 % en parafina). Tras la finalización de la evolución de hidrógeno se añaden gota a gota 282 g (2 mol) de 4-fluoronitrobenzene en un periodo de 1 h y la mezcla de reacción se agita durante la noche. A continuación se eliminan por destilación a 1,2 kPa y 76 °C 1,7 l del volumen de líquido, el residuo se vierte en 2 l de agua y esta mezcla se extrae dos veces con 1 l de acetato de etilo cada vez. Después de lavar las fases orgánicas combinadas con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por destilación al vacío. La purificación se realiza mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) y posterior cristalización a partir de acetato de etilo. Se producen 78 g del producto como un sólido de incoloro a ligeramente marrón con el 17,6 % d. t.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,86 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,08 (m, 2 H, CH_2CH_2), 4,49 (s, 2 H, CH_2CO), 7,61 (d, 2 H, $^3J=8,95$ Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, $^3J=8,95$ Hz, CHCH)

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

De forma análoga se sintetizaron los compuestos siguientes:

3-Fluoro-4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenzene

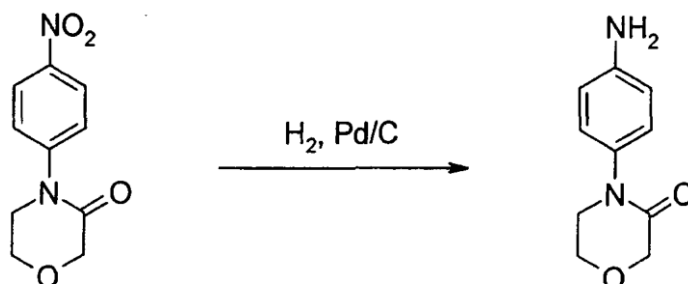
4-((N-Piperidonil)nitrobenzene

3-Fluoro-4-(N-piperidonil)nitrobenzene

4-((N-Pirrolidonil)nitrobenzene

3-Fluoro-4-(N-pirrolidonil)nitrobenzene

II. 4-(4-Morfolin-3-onil)anilina



En un autoclave se disolvieron 63 g (0,275 mol) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenzene en 200 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 3,1 g de Pd/C (al 5 %) y se hidrogenó durante 8 h a 70 °C y a una presión de hidrógeno de 5000 kPa. Después de la filtración del catalizador se eliminó el disolvente al vacío y el producto se purificó por cristalización a partir de acetato de etilo. Se producen 20 g del producto como un sólido de incoloro a ligeramente marrón con el 37,6 % d. t.

La purificación puede realizarse también mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo.

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

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

De forma análoga se sintetizaron los compuestos siguientes:

3-Fluoro-4-(4-morfolin-3-onil)anilina

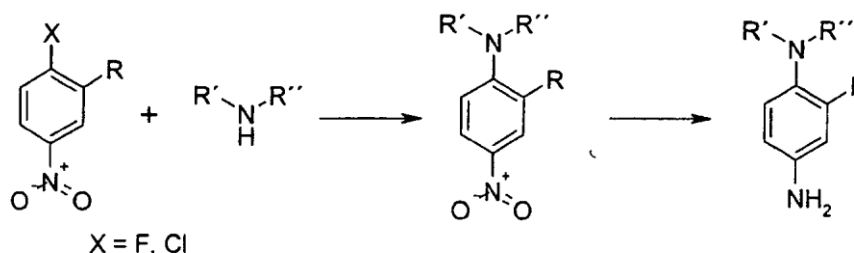
4-((N-Piperidonil)anilina

3-Fluoro-4-(N-piperidonil)anilina

5 4-((N-Pirrolidonil)anilina

3-Fluoro-4-(N-pirrolidonil)anilina

Procedimientos generales para la preparación de anilinas sustituidas en la posición 4 mediante reacción de 1-fluoro-4-nitrobenzenos y 1-cloro-4-nitrobenzenos con aminas primarias o secundarias y posterior reducción



10 Se disuelven cantidades equimolares del fluoronitrobenzeno o el cloronitrobenzeno y la amina en dimetilsulfóxido o acetonitrilo (solución 0,1 M a 1 M) y se agita durante la noche a 100 °C. Después de enfriar a TA se diluye la mezcla de reacción con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se produce en la mezcla de reacción un precipitado, por lo que este se retira por filtración y se lava con éter y agua como se describe. Los productos brutos pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de diclorometano/ciclohexano y diclorometano/etanol).

15 Para la reducción posterior se disuelve el compuesto de nitro en metanol, etanol o mezclas de etanol/diclorometano (solución 0,01 M a 0.5 M), se añade paladio sobre carbón (al 10 %) y se agita durante la noche con una presión normal de hidrógeno. Después se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezcla de acetonitrilo/agua).

20 Alternativamente, como redactor puede usarse también hierro en polvo. Para ello se disuelve el compuesto de nitro en ácido acético (solución 0,1 M a 0,5 M) y a 90 °C se añaden seis equivalentes de hierro en polvo y agua (0,3 a 0,5 veces el volumen del ácido acético) en porciones dentro de un periodo de 10-15 minutos. Después de otros 30 min a 90 °C se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se procesa de forma extractiva con éster acético y lejía de sodio 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezcla de acetonitrilo/agua).

De modo análogo se prepararon los compuestos de partida siguientes:

30 **III-1. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinato de terc-butilo**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,79 min.

III-2. 1-(4-Aminofenil)-3-piperidincarboxamida

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

35 HPLC (procedimiento 4): tr = 0,59 min.

III-3. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidincarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,57 min.

III-4. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidinona

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,64 min.

III-5. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinamida

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

5 HPLC (procedimiento 4): tr = 0,72 min.

III-6. [1-(4-Aminofenil)-3-piperidinil]metanol

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,60 min.

III-7. [1-(4-Aminofenil)-2-piperidinil]metanol

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,59 min.

III-8. 1-(4-Aminofenil)-2-piperidincarboxilato de etilo

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

15 **III-9. [1-(4-Aminofenil)-2-pirrolidinil]metanol**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,79 min.

III-10. 4-(2-Metilhexahidro-5H-pirrololo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenilamina

20 a partir de 2-metilhexahidro-2H-pirrololo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., y col.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,54 min.

III-11. 4-(1-Pirrolidinil)-3-(trifluorometil)anilina

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

25 HPLC (procedimiento 7): tr = 3,40 min.

III-12. 3-Cloro-4-(1-pirrolidinil)anilina

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,78 min.

III-13. 5-Amino-2-(4-morfolinil)benzamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,77 min.

III-14. 3-Metoxi-4-(4-morfolinil)anilina

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

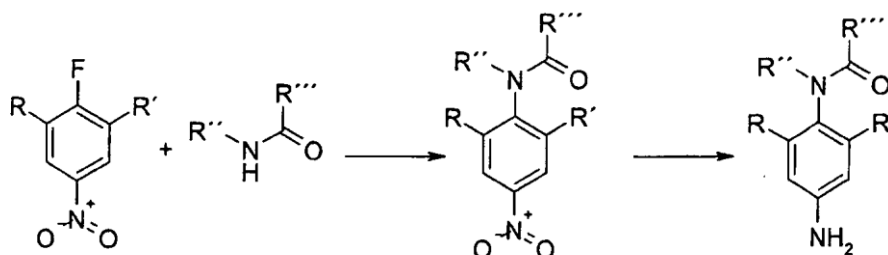
HPLC (procedimiento 4): tr = 0,67 min.

35 **III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morfolinil)fenil]etanona**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,77 min.

Procedimientos generales para la preparación de anilinas sustituidas en la posición 4 mediante reacción de 1-fluoro-4-nitrobenzenceno con amidas y posterior reducción



5 La amida se disuelve en DMF y se añaden 1,5 equivalentes de terc-butolato de potasio. La mezcla se agita durante 1 h a TA, después se añaden 1,2 equivalentes del 1-fluoro-4-nitrobenzenceno en porciones. La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA, se diluye con éter o éster acético y se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de diclorometano/etanol).

10 Para la reducción posterior se disuelve el compuesto de nitro en etanol (solución 0,01 M a 0.5 M), se añade paladio sobre carbón (al 10 %) y se agita durante la noche con una presión normal de hidrógeno. Después se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezcla de acetonitrilo/agua).

15 Alternativamente, como reductor puede usarse también hierro en polvo. Para ello se disuelve el compuesto de nitro en ácido acético (solución 0,1 M a 0,5 M) y a 90 °C se añaden seis equivalentes de hierro en polvo y agua (0,3 a 0,5 veces el volumen del ácido acético) en porciones dentro de un periodo de 10-15 minutos. Después de otros 30 min a 90 °C se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se procesa de forma extractiva con éster acético y lejía de sodio 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezcla de acetonitrilo/agua).

20 De modo análogo se prepararon los compuestos de partida siguientes:

IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidinona

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,98 min.

IV-2. 1-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-3-morfolinona

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,54 min.

IV-3. 4-(4-Amino-2-clorofenil)-3-morfolinona

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 1,96 min.

30 **IV-4. 4-(4-Amino-2-metilfenil)-3-morfolinona**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,71 min.

IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morfolinil)benzonitrilo

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

35 HPLC (procedimiento 4): tr = 1,85 min.

IV-6. 1-(4-Amino-2-clorofenil)-2-pirrolidinona

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,27 min.

IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-morfolinona

a partir de 2-fluoro-1,3-dimetil-5-nitrobenceno (Bartoli y col., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

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

5 HPLC (procedimiento 4): tr = 0,77 min.

IV-8. 4-(2,4-diaminofenil)-3-morfolinona

a partir de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno:

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 0,60 min.

10 **IV-9. 4-(4-Amino-2-clorofenil)-2-metil-3-morfolinona**

a partir de 2-metil-3-morfolinona (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,27 min.

IV-10. 4-(4-Amino-2-clorofenil)-6-metil-3-morfolinona

15 a partir de 6-metil-3-morfolinona (documento EP 350 002):

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

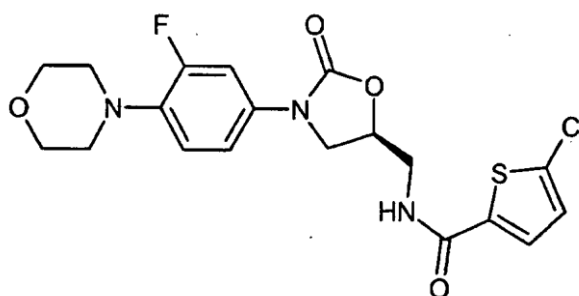
HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplos de síntesis

Los siguientes ejemplos 1 a 13, 17 a 19 y 36 a 57 se refieren a la variante de procedimiento [A].

20 **Ejemplo 1**

Preparación de 5-cloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofeno-carboxamida



25 Se disuelven (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación véase S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) e hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt) (0,3 g, 0,13 equivalentes) en 9,9 ml de DMF. Se añaden 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalentes) de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y se añade gota a gota a temperatura ambiente 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se añaden 2 g de gel de sílice y se evapora la preparación al vacío hasta sequedad. Se cromatografía el residuo en gel de sílice con un gradiente de tolueno-acetato de etilo. Se obtienen 0,412 g (61,5 % d.t.) del compuesto objetivo con un punto de fusión (Pf.) de 197 °C.

R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,29 (reactante = 0,0):

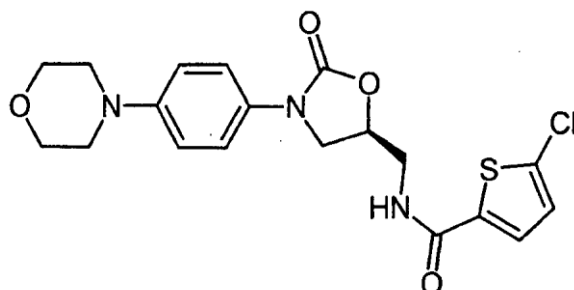
EM (IQD) 440,2 (M+H), patrón de Cl;

RMN de ¹H (d₆-DMSO, 300 MHz) 2,95 (m, 4H), 3,6 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,8 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H),

7,05 (t, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,95 (t, 1H).

Ejemplo 2

5-Cloro-N-(((5S)-3-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



- 5 se obtiene de forma análoga a partir de 4-morfolinofenil-carbamato de bencilo mediante la etapa de (5S)-5-(amino-metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (véase el ejemplo 1).

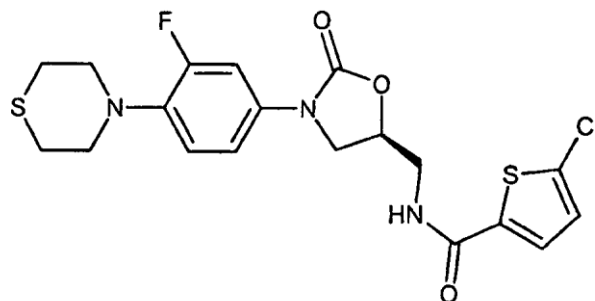
Pf.: 198 °C;

Valor de Cl_{50} = 43 nM;

R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,24.

10 **Ejemplo 3**

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



se obtiene de forma análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación véase M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 680).

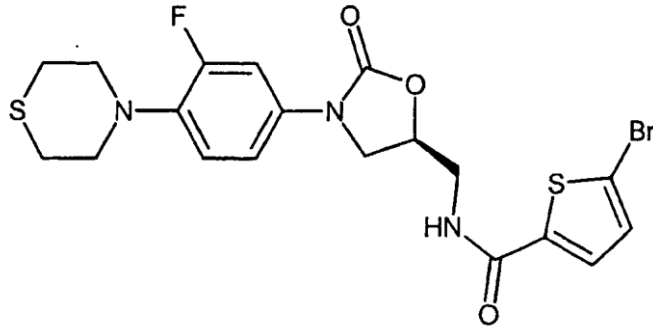
- 15 Pf.: 193 °C;

Rendimiento: 82 %;

R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,47 (reactante = 0,0).

Ejemplo 4

5-Bromo-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida

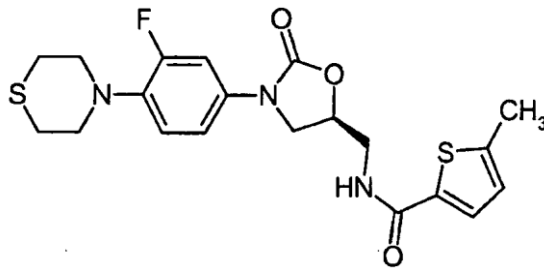


se obtiene de forma análoga a partir del ácido 5-bromotieno-2-carboxílico.

Pf.: 200 °C.

Ejemplo 5

- 5 ***N*-((5*S*)-3-[[3-Fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida**

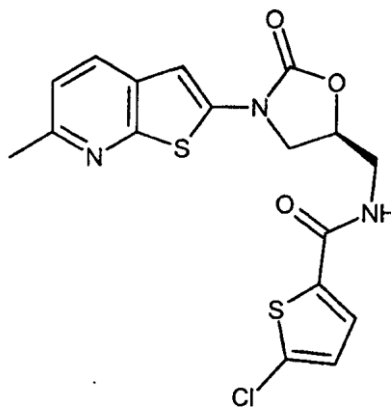


se obtiene de forma análoga a partir de ácido 5-metiltieno-2-carboxílico.

Pf.: 167 °C.

Ejemplo 6

- 10 **5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-(6-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**

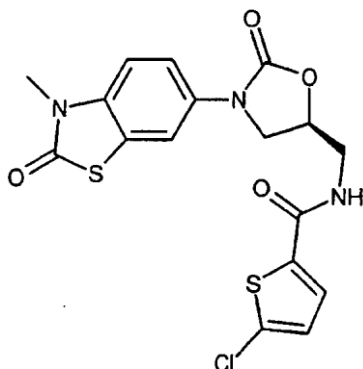


se obtiene de forma análoga a partir de (5*S*)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-*b*]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación véase el documento EP-A-785200).

Pf.: 247 °C.

- 15 **Ejemplo 7**

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzo-tiazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

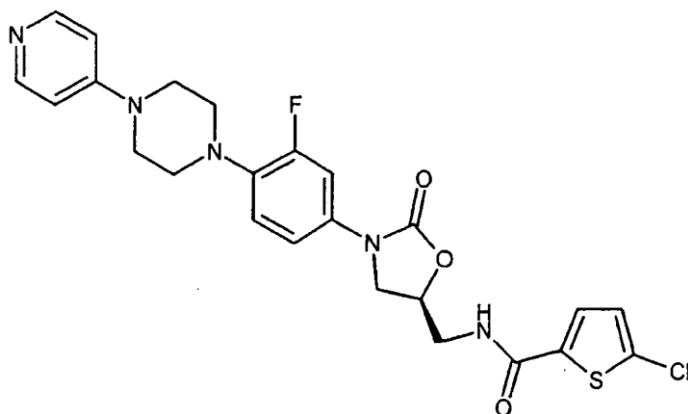


se obtiene de forma análoga a partir de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (para la preparación véase el documento EP-A-738726).

Pf.: 217 °C.

5 **Ejemplo 8**

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiufenocarboxamida

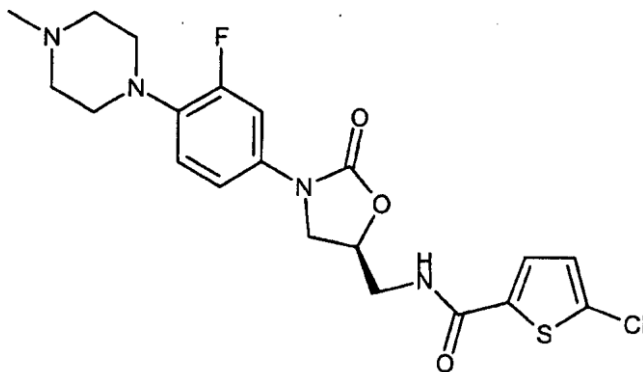


10 se obtiene de forma análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (preparación análoga a la de J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

EM (ESI) 516 (M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 9

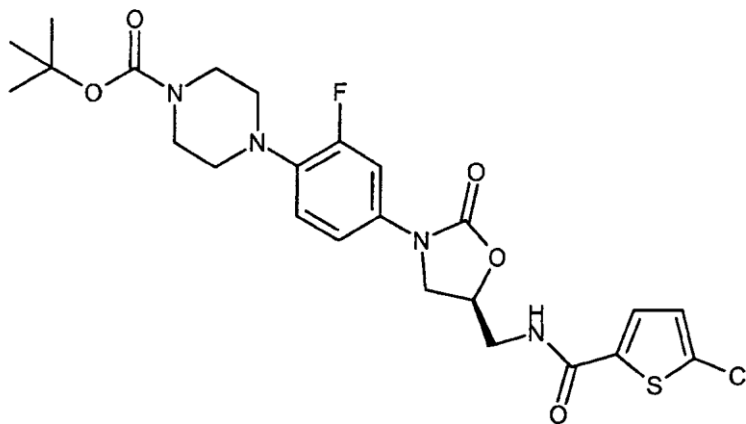
5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiufenocarboxamida



se obtiene de forma análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 10

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



5

se obtiene de forma análoga a partir de (5S)-5-(amino-metil)-3-[3-fluoro-4-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación véase el documento WO-A-93/23384 citado).

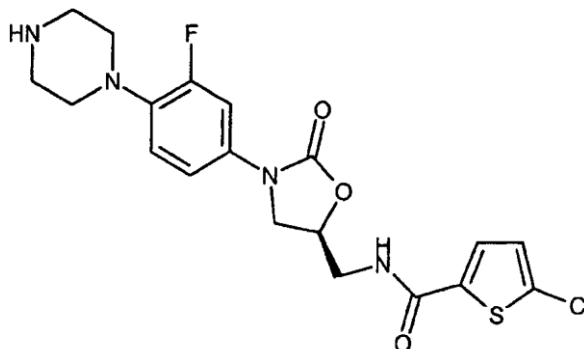
Pf.: 184 °C;

R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1)= 0,42.

10

Ejemplo 11

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



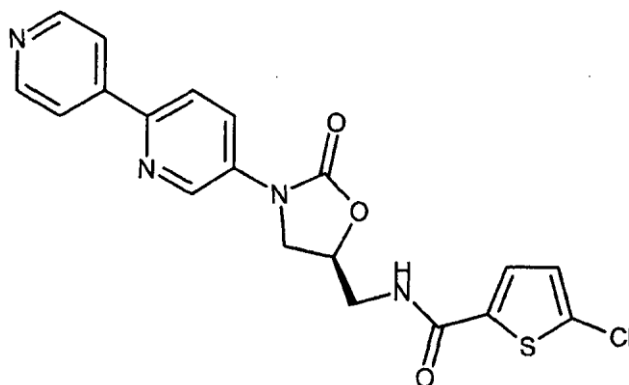
se obtiene mediante reacción del ejemplo 12 con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

Valor de Cl₅₀= 140 nM;

15 RMN de ¹H [d₆-DMSO]: 3,01-3,25 (m, 8H), 3,5-3,65 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 9,0 (t, 1H).

Ejemplo 12

5-Cloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



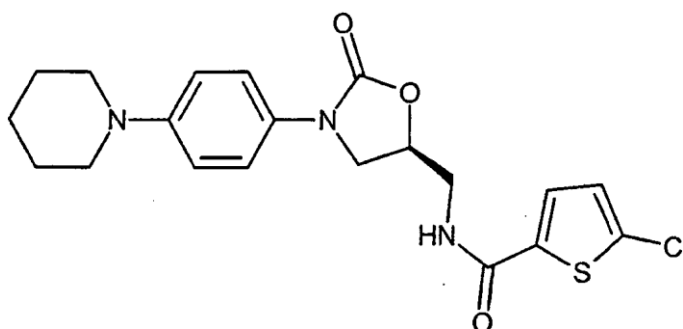
se obtiene de forma análoga a partir de (5S)-5-aminometil-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación véase el documento EP-A-789026).

R_f (SiO₂, acetato de etilo/etanol 1:2)= 0,6.

5 EM (ESI) 515 (M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 13

5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-5-il)methyl)-2-tiofenocarboxamida



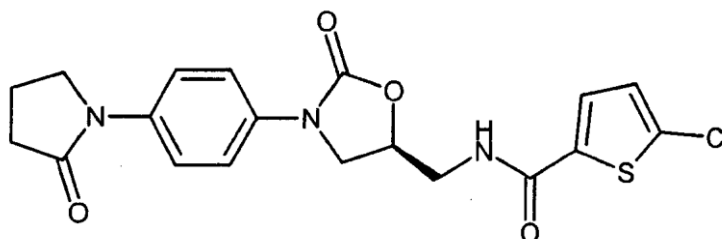
10 se obtiene a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidino-fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para la preparación véase el documento DE 2708236) mediante mesilación, reacción con ftalimida de potasio, hidrazinólisis y reacción con ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico.

R_f (SiO₂, acetato de etilo/tolueno 1:1)= 0,31;

Pf.: 205 °C.

Ejemplo 17

15 **5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)methyl)-2-tiofenocarboxamida**



20 A partir de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (para la preparación véase Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596, 1955, 209) de forma análoga al esquema de síntesis conocido (véase S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) mediante reacción con cloruro de benciloxycarbonilo, posterior reacción con butirato de *R*-glicidilo, mesilación, reacción con ftalimida de potasio, hidrazinólisis en metanol y reacción con ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico se obtiene finalmente

5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida. La 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida obtenida de esta manera presenta un valor de Cl_{50} = 4 nM (procedimiento de ensayo para el valor de Cl_{50} según se ha descrito anteriormente en el ejemplo A-1 a.1) "Medición de la inhibición del factor Xa").

5 Pf.: 229 °C;

Valor de R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,05 (reactante = 0,0);

EM (ESI): 442,0 (21 %, N+Na, patrón de Cl) 420,0 (72 %, M+H, patrón de Cl), 302,3 (12 %), 215 (52 %), 145 (100 %).

RMN de ¹H (d₆-DMSO, 300 MHz): 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,77-3,85 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

10 Las etapas individuales de la síntesis anteriormente descrita del ejemplo 17 con los correspondientes precursores son las siguientes:

15 A 4 g (22,7 mmol) de 1-(4-aminofenil)-pirrolidin-2-ona y 3,6 ml (28,4 mmol) de *N,N*-dimetilanilina en 107 ml de tetrahidrofurano se añaden lentamente a -20 °C 4,27 g (25,03 mmol) de éster bencílico del ácido clorofórmico. Se agita durante 30 minutos a -20 °C y se deja alcanzar al conjunto a continuación la temperatura ambiente. Se añaden 0,5 l de acetato de etilo, y se lava la fase orgánica con 0,5 l de solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica separada con MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se tritura el residuo con dietiléter y se separa por filtración con succión. Se obtienen 5,2 g (73,8 % d.t.) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales beis claro con un punto de fusión de 174 °C.

20 Se añaden gota a gota a 1,47 g (16,66 mmol) de alcohol isoamílico en 200 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a -10 °C 7,27 ml de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio (BuLi) en hexano, siendo necesarios 8 ml más de solución de BuLi hasta el viraje del indicador *N*-bencilidencilamina añadido. Se agita durante 10 minutos a -10 °C, se enfría a -78 °C y se añade lentamente una solución de 4,7 g (15,14 mmol) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-fenilcarbamato de bencilo. A continuación, se añaden de nuevo 4 ml de solución de BuLi hasta el cambio de color del indicador a rosa. Se agita durante 10 minutos a -78 °C, se añaden 2,62 g (18,17 mmol) de butirato de *R*-glicidilo y se agita durante 30 minutos a -78 °C.

25 Se deja alcanzar al conjunto la temperatura ambiente durante una noche, se añaden a la preparación 200 ml de agua y se evapora la parte de THF al vacío. Se extrae el residuo acuoso con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se evapora al vacío. Se tritura el residuo con 500 ml de dietiléter y se separan por filtración con succión los cristales precipitados al vacío.

30 Se obtienen 3,76 g (90 % d.t.) de (5*R*)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona con un punto de fusión de 148 °C y un valor de R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,04 (reactante = 0,3).

Se disponen 3,6 g (13,03 mmol) de (5*R*)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y 2,9 g (28,67 mmol) de trietilamina en 160 ml de diclorometano a 0 °C con agitación. Se añaden 1,79 g (15,64 mmol) de cloruro del ácido metanosulfónico con agitación y se agita durante 1,5 horas a 0 °C, así como 3 horas a temperatura ambiente.

35 Se lava la mezcla de reacción con agua y se extrae la fase acuosa de nuevo con cloruro de metileno. Se secan los extractos orgánicos reunidos con MgSO₄ y se evaporan. A continuación, se disuelve el residuo (1,67 g) en 70 ml de acetonitrilo, se mezcla con 2,62 g (14,16 mmol) de ftalimida de potasio y se agita en un matraz cerrado en un horno de microondas durante 45 minutos a 180 °C.

40 Se filtra el residuo insoluble de la preparación, se evapora el filtrado al vacío, se disuelve el residuo (1,9 g) en metanol y se mezcla con 0,47 g (9,37 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calienta durante 2 horas, se añade una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae seis veces con un total de 2 l de cloruro de metileno. Se secan los extractos orgánicos reunidos de (5*S*)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona bruta con MgSO₄ y se evaporan al vacío.

45 Se prepara la etapa final, la 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, disolviendo 0,32 g (1,16 mmol) de la (5*S*)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona anteriormente obtenida, ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,19 g, 1,16 mmol) e hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBT) (0,23 g, 0,51 mmol) en 7,6 ml de DMF. Se añaden 0,29 g (1,51 mmol) de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDCI) y se añaden gota a gota a temperatura ambiente 0,3 g (0,4 ml, 2,32 mmol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Se agita durante una noche a temperatura ambiente.

50 Se evapora la preparación al vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo en 3 ml de DMSO y se cromatografía mediante HPLC de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo/agua/TFA al 0,5 %. Se evapora la parte de acetonitrilo de las fracciones adecuadas y se separa por filtración con succión el compuesto precipitado. Se obtienen 0,19 g (39 % d.t.) del compuesto objetivo con un pf. de 229 °C;

Valor de R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,05, reactante = 0,0);

EM (ESI): 442,0 (21 %, M+Na, patrón de Cl), 420,0 (72, M+H, patrón de Cl), 302,3 (12 %), 215 (52 %), 145 (100 %);

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz): 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,77-3,85 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Ejemplo 18

5 **5-Cloro-*N*-{[(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**

Se obtiene de forma análoga al ejemplo 17 a partir de 4-pirrolidin-1-ilanilina (Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151), el compuesto 5-cloro-*N*-{[(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida. Cl_{50} = 40 nM;

Pf.: 216 °C;

10 Valor de R_f (SiO_2 , tolueno/acetato de etilo 1:1)= 0,31 [reactante= 0,0].

Ejemplo 19

5-Cloro-*N*-{[(5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

Se obtiene de forma análoga a partir de la *N,N*-dietilfenil-1,4-diamina (documento US-A-2811555, 1955) el compuesto 5-cloro-*N*-{[(5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida,

15 Cl_{50} = 270 nM;

Pf.: 181 °C;

Valor de R_f (SiO_2 , tolueno/acetato de etilo 1:1)= 0,25 [reactante= 0,0].

Ejemplo 36

5-Cloro-*N*-{[(5S)-3-[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

20 a partir de 2-metil-4-(4-morfolinil)anilina (J.E.LuValle y col. J.Am. Chem.Soc. 1948, 70, 2223):

EM (ESI): m/z (%) = 436 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,77 (98).

Cl_{50} : 1,26 μM

Ejemplo 37

25 5-Cloro-*N*-{[(5S)-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

a partir de 3-cloro-4-(4-morfolinil)anilina (H.R.Snyder y col. J.Pharm.Sci. 1977, 66, 1204):

EM (ESI): m/z (%) = 456 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), patrón de Cl_2 ;

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 4,31 (100).

Cl_{50} : 33 nM

30 **Ejemplo 38**

5-Cloro-*N*-{[(5S)-3-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

a partir de 4-(4-morfolinilsulfonil)anilina (Adams y col. J.Am. Chem.Soc. 1939, 61, 2342):

EM (ESI): m/z (%) = 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,07 (100).

35 Cl_{50} : 2 μM

Ejemplo 39

5-Cloro-*N*-{[(5S)-3-[4-(1-azetidinisulfonil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

a partir de 4-(1-azetidinisulfonil)anilina:

EM (IQD, NH₃): m/z (%) = 473 ([M+NH₄]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,10 (100).

Cl₅₀: 0,84 μM

Ejemplo 40

5 **5-Cloro-N-[(5S-3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida**

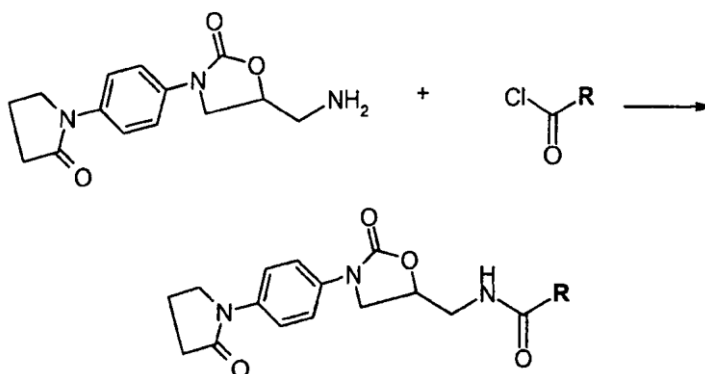
a partir de 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (I.K.Khanna y col. J.Med.Chem. 1997, 40, 1619):

EM (ESI): m/z (%) = 444 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,22 (100).

Cl₅₀: 90 nM

10 **Procedimientos generales para la acilación de 5-(aminometil)-3-(4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona con cloruros de ácido carboxílico.**



15 Al correspondiente cloruro de ácido (2,5 eq.) se añaden gota a gota en atmósfera de argón a temperatura ambiente una solución aproximadamente 0,1 molar de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del ejemplo 45) (1,0 eq.) y piridina absoluta (aprox. 6 eq) en diclorometano absoluto. La mezcla se agita durante aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, antes de añadir aproximadamente 5,5 eq de PS-Trisamina (Argonaut Technologies). La suspensión se agita durante 2 h ligeramente, tras diluir con diclorometano/DMF (3:1) se filtra (la resina se lava con diclorometano/DMF) y el filtrado se concentra. El producto obtenido se purifica, dado el caso, mediante HPLC-FI preparativa.

20 De un modo análogo se prepararon:

Ejemplo 41

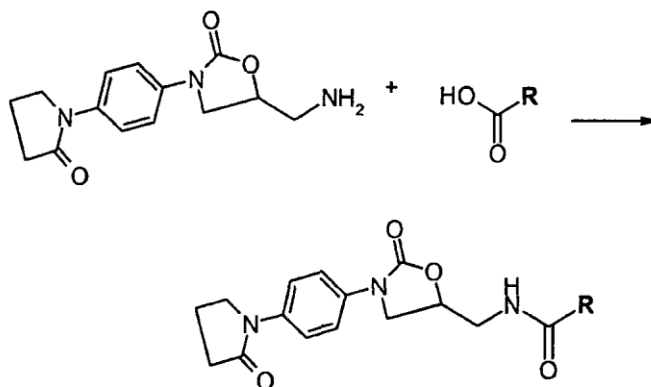
N-[(2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

CL-EM (procedimiento 6): m/z (%) = 386 (M+H, 100);

CL-EM: tr (%) = 3,04 (100).

25 Cl₅₀: 1,3 μM

Procedimientos generales para la preparación de derivados de acilo a partir de 5-(aminometil)-3-(4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona y ácidos carboxílicos.



- 5 A 2,9 eq. de carbodiimida unida a resina (PS-carbodiimida, Argonaut Technologies) se añaden el ácido carboxílico (aprox. 2 eq) correspondiente y una mezcla de diclorometano absoluto/DMF (aprox. 9:1). Después de aproximadamente 15 min de agitación ligera a temperatura ambiente se añade 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del ejemplo 45) (1,0 eq.) y la mezcla se agita durante la noche, antes de retirar por filtración la resina (lavada con diclorometano) y el filtrado se concentra. El producto obtenido se purifica, dado el caso, mediante HPLC-FI preparativa.

De un modo análogo se prepararon:

Ejemplo 42

- 10 ***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**

CL-EM: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

CL-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,23 (100).

Cl₅₀: 0,16 μM

Ejemplo 43

- 15 ***5-Bromo-N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**

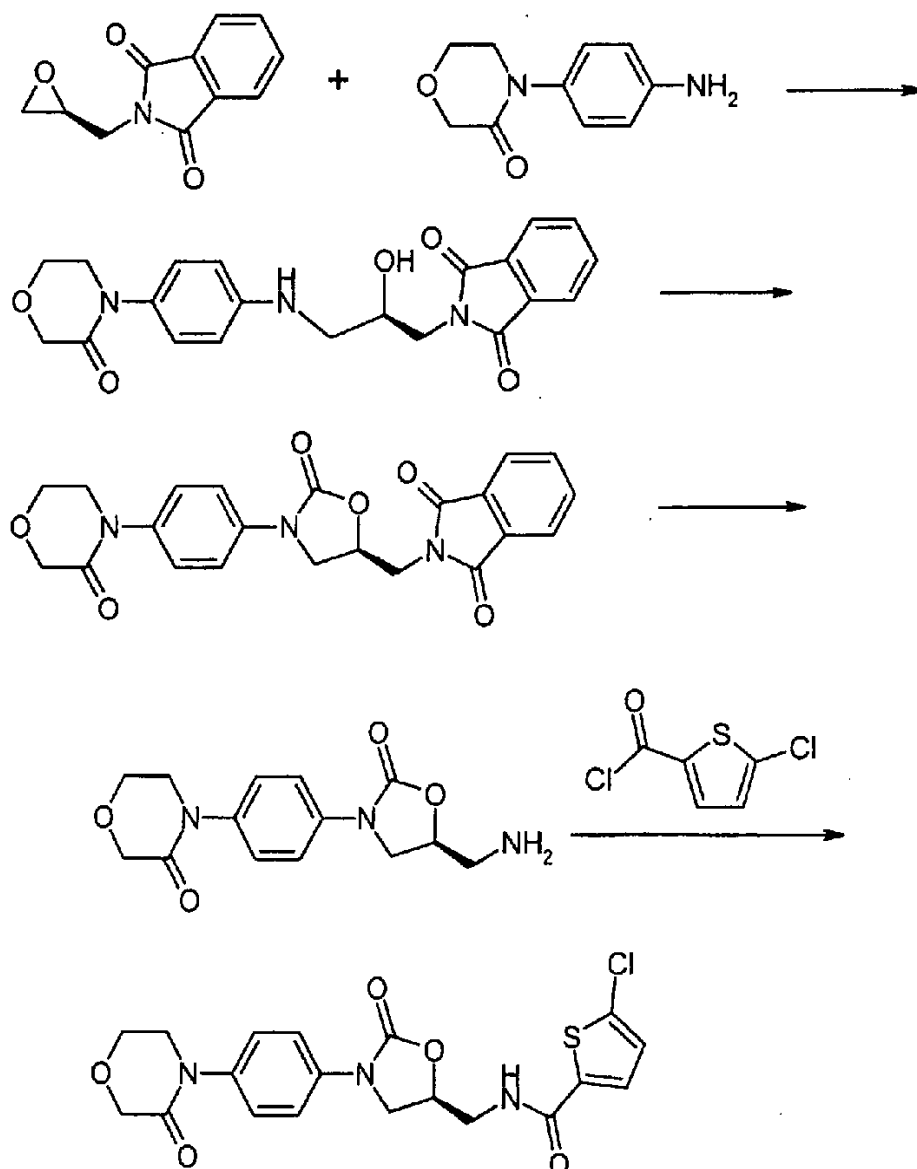
CL-EM: m/z (%) = 466 (M+H, 100);

CL-EM (procedimiento 5): tr (%) = 3,48 (78).

Cl₅₀: 0,014 μM

Ejemplo 44

- 20 ***5-Cloro-N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**



a) 2-((2R)-2-Hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona:

Una suspensión de 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (A. Gutcait y col. Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641) (5,68 g, 27,9 mmol) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmol) en etanol-agua (9:1, 140 ml) se somete a reflujo durante 14 h (el precipitado se disuelve, después de algún tiempo se produce de nuevo la formación de un precipitado). El precipitado (producto deseado) se retira por filtración, se lava tres veces con dietiléter y se seca. Las lejías madre combinadas se concentran al vacío y después de la adición de una segunda porción de 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,84 g, 14,0 mmol) se suspende en etanol-agua (9:1, 70 ml) y se somete a reflujo durante 13 h (el precipitado se disuelve, después de algún tiempo se produce de nuevo la formación de un precipitado). El precipitado (producto deseado) se retira por filtración, se lava tres veces con dietiléter y se seca. Rendimiento total: 10,14 g /92 % del valor teórico.

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,34 (100).

b) 2-((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona:

5 A una suspensión de aminoalcohol (3,58 g, 9,05 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se añade en atmósfera de argón a temperatura ambiente *N,N'*-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 mmol) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La suspensión de reacción se agita a 60 °C durante 12 h (el precipitado se disuelve, después de algún tiempo se produce de nuevo la formación de un precipitado), se añade una segunda porción de *N,N'*-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 mmol) y se agita durante otras 12 h a 60 °C. El precipitado (producto deseado) se retira por filtración, se lava con tetrahidrofurano y se seca. El filtrado se concentra al vacío y se purifica producto adicional mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla de diclorometano-metanol). Rendimiento total: 3,32 g /87 % del valor teórico.

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

HPLC (procedimiento 4): tr (%) = 3,37 (100).

10 **c) 5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida**

A una suspensión de oxazolidinona (4,45 g, 10,6 mmol) en etanol (102 ml) se añade a temperatura ambiente gota a gota metilamina (al 40 % en agua, 10,2 ml, 0,142 mol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 h y se concentra al vacío. El producto bruto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

15 A una solución de la amina en piridina (90 ml) se añade gota a gota con atmósfera de argón a 0 °C cloruro de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (2,29 g, 12,7 mmol). La refrigeración con hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y se añade agua. Después de la adición de diclorometano y la separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan (sulfato de sodio), se filtran y se concentran al vacío.

El producto deseado se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla de diclorometano-metanol).

20 Rendimiento total: 3,92 g /86 % del valor teórico.

Pf: 232-233 °C;

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 9,05-8,90 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, $J = 6,1$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H);

25 EM (ESI): m/z (%) = 436 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 3,60 (100);

$[\alpha]_D^{21} = -38^\circ$ (c 0,2985, DMSO); ee: 99 %.

Cl₅₀: 0,7 nM

De un modo análogo se prepararon:

30 **Ejemplo 45**

5-Metil-*N*-{[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,65 (100).

Cl₅₀: 4,2 nM

35 **Ejemplo 46**

5-Bromo-*N*-{[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida

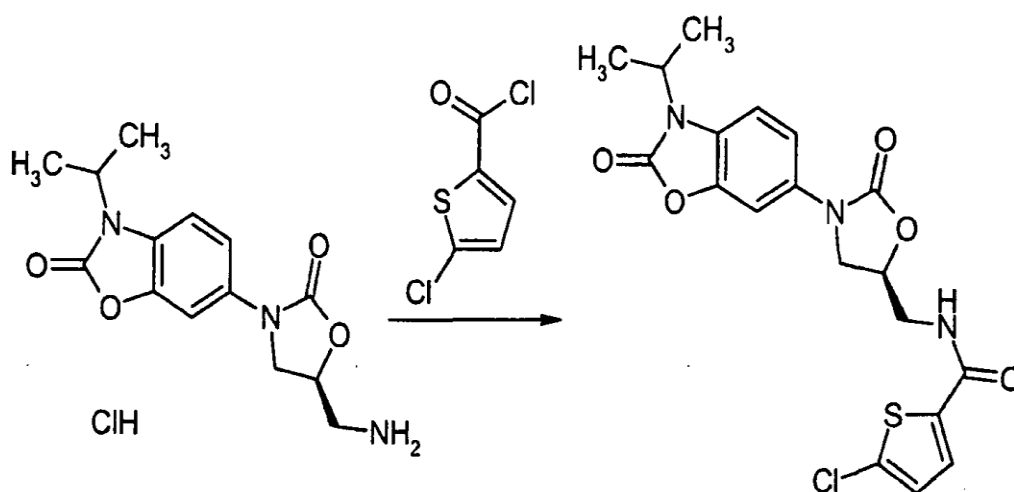
EM (ESI): m/z (%) = 480 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Br);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,87 (100).

Cl₅₀: 0,3 nM

40 **Ejemplo 47**

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida



- 5 Se suspenden 200 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (documento EP 738726) en 5 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina y 132 mg (0,73 mmol) de cloruro de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra. El producto se aísla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 50/1 a 20/1). Se obtienen 115 mg (43 % d.t.) del compuesto deseado. EM (ESI): m/z

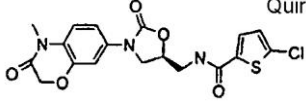
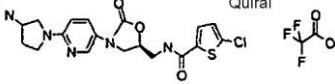
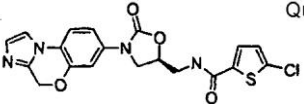
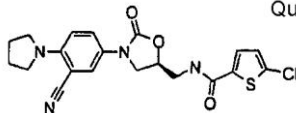
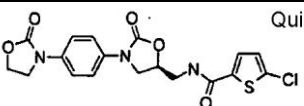
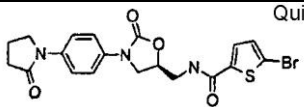
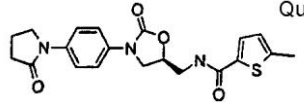
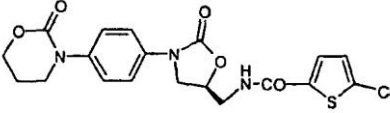
(%) = 436 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,78 min.

- 10 De modo análogo se prepararon los compuestos siguientes:

Ejemplo N°	Estructura	Pf. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
48	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	210	0,12
49	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	234	0,074
50	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	195	1,15

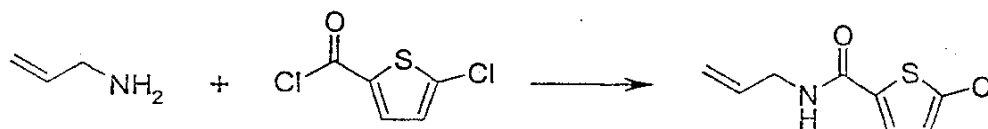
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Pf. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
51	 Quiral	212	1,19
52	 Quiral	160	0,19
53	 Quiral	EM (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), patrón de Cl	0,74
54	 Quiral	221	0,13
	a partir de 5-amino-2-pirrolidinobenzonitrilo (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. y col.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)		
55	 Quiral	256	0,04
	a partir de 3-(4-amino-fenil)-oxazolidin-2-ona (Artico,M. y col.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)		
56	 Quiral	218	0,004
57	 Quiral	226	0,58
58		228-230	

Los ejemplos siguientes 20 a 30 y 58 a 139 se refieren a la variante del procedimiento [B], describiendo los ejemplos 20 y 21 la preparación de precursores.

5 Ejemplo 20

Preparación de N-alil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida



Se añade gota a gota cloruro del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (7,62 g, 42 mmol) a una solución enfriada de 2,63 ml (35 mmol) de alilamina en 14,2 ml de piridina absoluta y 14,2 ml de THF abosulto. Se retira la refrigeración y se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente, antes de concentrar al vacío. Se mezcla el residuo con agua y se filtra el sólido. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano).

10

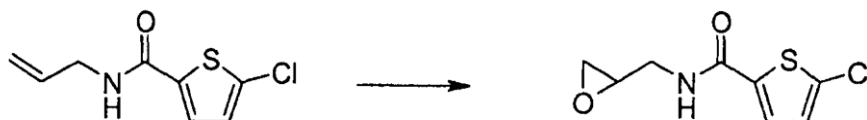
Rendimiento: 7,20 g (99 % del teórico);

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%)= 3,96 min (98,9).

Ejemplo 21

Preparación de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofeno-carboxamida



5

A una solución enfriada de 2,0 g (9,92 mmol) de *N*-alil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida en 10 ml de diclorometano se añade ácido meta-cloroperbenzoico (3,83 g, aproximadamente al 60 %). Se agita la mezcla durante una noche, calentándose a temperatura ambiente y a continuación se lava con una solución de sulfato ácido de sodio al 10 % (tres veces). Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio (dos veces), y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/ acetato de etilo 1:1).

10

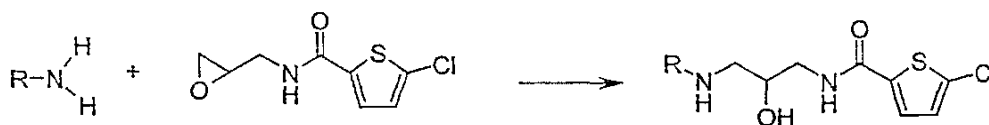
Rendimiento: 837 mg (39 % del teórico);

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%)= 3,69 min (aproximadamente 80).

15

Procedimientos generales para la preparación de derivados de N-(3-amino-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida a partir de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida



20

Se añade en porciones 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida (1,0 eq.) a una solución de derivado de amina primaria o anilina (1,5 a 2,5 eq.) en 1,4-dioxano, mezclas de 1,4-dioxano-agua o etanol, o mezclas de etanol-agua (aproximadamente 0,3 a 1,0 mol/l) a temperatura ambiente o a temperaturas de hasta 80 °C. Se agita la mezcla de 2 a 6 horas, antes de concentrarla. Puede aislarse el producto de la mezcla de reacción mediante cromatografía en gel de sílice (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo, mezclas de diclorometano-metanol o mezclas de diclorometano-metanol-trietilamina).

Se prepararon de forma análoga:

Ejemplo 22

N-[3-(Bencilamino)-2-hidroxiopropil]-5-cloro-2-tiofeno-carboxamida

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%)= 3,87 min (97,9).

Ejemplo 23

5-Cloro-N-[3-(3-cianoanilino)-2-hidroxiopropil]-2-tiofeno-carboxamida

30

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

HPLC (procedimiento 2): tr (%)= 4,04 min (100).

Ejemplo 24

5-Cloro-N-[3-(4-cianoanilino)-2-hidroxiopropil]-2-tiofeno-carboxamida

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

35

HPLC (procedimiento 1): tr (%)= 4,12 min (100).

Ejemplo 25**5-Cloro-N-{3-[4-(cianometil)anilino]-2-hidroxiopropil}-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr (%)= 3,60 min (95,4).

5 **Ejemplo 26****5-Cloro-N-{3-[3-cianometil]anilino]-2-hidroxiopropil}-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr (%)= 3,76 min (94,2).

Ejemplo 5810 **4-[(3-[[5-Cloro-2-tienil]carbonil]amino)-2-hidroxiopropil]amino]-bencilcarbamato de terc-butilo**

A partir de 4-aminobencilcarbamato de terc-butilo (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 1997; 1921-1926):

EM (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,08 (100).

Ejemplo 5915 **4-[(3-[[5-Cloro-2-tienil]carbonil]amino)-2-hidroxiopropil]amino]-fenil-carbamato de terc-butilo**

A partir de N-terc-butil-butiloxicarbonil-1,4-fenilendiamina:

EM (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,06 (100).

Ejemplo 6020 **2-Hidroxi-3-[[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino]propil-carbamato de terc-butilo**

A partir de 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona (Justus Liebigs Ann. Chem.; 1955; 596; 204):

EM (IQD, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (procedimiento 1):

tr (%) = 3,57 (97).

25 **Ejemplo 61****5-Cloro-N-(3-[[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxiopropil)-2-tiofenocarboxamida**

30 Se calentaron a reflujo durante 6 horas 800 mg (3,8 mmol) de 4-(4-amino-2-fluorofenil)-3-morfolinona y 700 mg (3,22 mmol) de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida en 15 ml de etanol y 1 ml de agua. Se concentra al vacío, se retiran mediante filtración con succión cristales generados después del tratamiento con acetato de etilo y se obtienen por cromatografía de la lejía madre 276 mg (17 % d.t.) del compuesto objetivo.

R_f (acetato de etilo): 0.25.**Ejemplo 62****(N-(3-Anilino-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

a partir de anilina:

35 EM (IQD, NH₃): m/z (%) = 311 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,79 (100).

Ejemplo 63**5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-2-tiofenocarboxamida**

a partir de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona:

EM (ESI): m/z (%) = 410 ([M+H]⁺, 50), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,58 (100).

Ejemplo 64

5 **N-[3-((4-[Acetil(ciclopropil)amino]fenil)amino)-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

a partir de N-(4-aminofenil)-N-ciclopropilacetamida:

EM (ESI): m/z (%) = 408 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,77 (100).

Ejemplo 65

10 **N-[3-((4-[Acetil(metil)amino]fenil)amino)-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

a partir de N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida:

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,31 min.

Ejemplo 66

15 **5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]amino]propil)-2-tiofenocarboxamida**

a partir de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (Bouchet y col.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 67

20 **1-{4-[[3-[[5-Cloro-2-tienil]carbonil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-fenil}-L-prolinato de terc-butilo**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,40 min.

Ejemplo 68

1-{4-[[3-[[5-Cloro-2-tienil]carbonil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-fenil}-4-piperidincarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,39 min.

Ejemplo 69

1-{4-[[3-[[5-Cloro-2-tienil]carbonil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-fenil}-3-piperidincarboxamida

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

30 HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 70

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-[[4-(4-oxo-1-piperidinil)fenil]amino]propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

35 **Ejemplo 71**

1-{4-[[3-[[5-Cloro-2-tienil]carbonil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-fenil}-L-prolinamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 72

5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil} amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

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

5 HPLC (procedimiento 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 73

5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil]-amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,49 min.

10 **Ejemplo 74**

1-{4-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-hidroxi]propil]amino}-fenil}-2-piperidincarboxilato de etilo

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,02 min.

Ejemplo 75

15 **5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil]-amino)propil]-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,48 min.

Ejemplo 76

20 **5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{{4-(2-metilhexahidro-5H-pirrolol[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil}amino}propil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 5): tr = 1,74 min.

Ejemplo 77

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{{4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil}amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,30 min.

Ejemplo 78

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{{4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil}amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

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

30 HPLC (procedimiento 4): tr = 3,50 min.

Ejemplo 79

5-Cloro-N-(3-{{3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil}amino}-2-hidroxi)propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,26 min.

35 **Ejemplo 80**

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{{4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil}amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,37 min.

Ejemplo 81

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-[[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-2-tiofenocarboxamida

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

5 HPLC (procedimiento 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 82

5-Cloro-N-(3-[[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,10 min.

10 **Ejemplo 83**

5-Cloro-N-(3-[[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 84

15 **5-Cloro-N-(3-[[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofenocarboxamida**

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

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

Ejemplo 85

5-Cloro-N-(3-[[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,84 min.

Ejemplo 86

N-(3-[[3-(aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

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

25 HPLC (procedimiento 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 87

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-[[3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]amino]propil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,32 min.

30 **Ejemplo 88**

N-(3-[[3-acetil-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,46 min.

Ejemplo 89

35 **N-(3-[[3-amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-propil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,45 min.

Ejemplo 90**5-Cloro-N-(3-[[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxiopropil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,44 min.

5 **Ejemplo 91****5-Cloro-N-(3-[[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxiopropil)-2-tiofenocarboxamida**

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

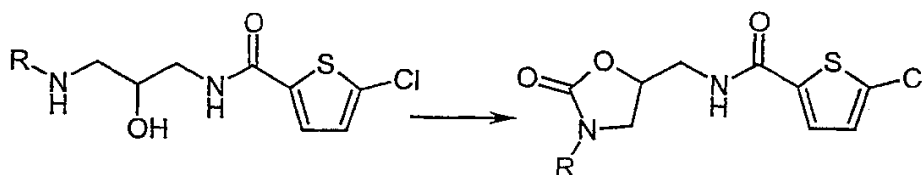
HPLC (procedimiento 4): tr = 3,48 min.

Ejemplo 91a10 **5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil]amino]propil]-2-tiofenocarboxamida**

A partir de 4-(4-amino-bencil)-3-morfolinona (Surrey y col.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,66 min.

15 **Procedimientos generales para la preparación de derivados de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida sustituidos en la posición 3 a partir de derivados de N-(3-amino-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida sustituidos**

A una solución de un derivado de N-(3-amino-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida sustituido (1,0 eq.) en THF absoluto (aprox. 0,1 mol/l) se añade a temperatura ambiente carbodiimadazol (1,2 a 1,8 eq.) o un equivalente de fosgeno comparable. La mezcla se agita a temperatura ambiente o dado el caso a temperatura elevada (hasta 70 °C) durante 2 a 18 h, antes de concentrarla al vacío. El producto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla diclorometano-metanol o mezcla de ciclohexano-acetato de etilo).

De un modo análogo se prepararon:

Ejemplo 27**N-[(3-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**25 EM (IQD, NH₄): m/z (%) = 372 ([M+Na]⁺, 100), 351 ([M+H]⁺, 45);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,33 min (100).

Ejemplo 28**5-Cloro-N-[(3-(3-cianofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida**EM (IQD, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

30 HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 4,13 min (100).

Ejemplo 29**5-Cloro-N-[(3-[4-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 4,12 min.

Ejemplo 30**5-Cloro-N-({3-[3-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 4,17 min.

5 **Ejemplo 92****4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]bencilcarbamato de terc-butilo**

a partir del ejemplo 58:

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,51 (98,5).

10 **Ejemplo 93****4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenilcarbamato de terc-butilo**

a partir del ejemplo 59:

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

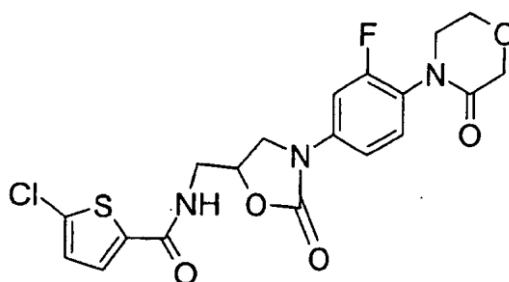
HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 4,41 (100).

15 **Ejemplo 94****2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metilcarbamato de terc-butilo**

a partir del ejemplo 60:

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,97 (100).

20 **Ejemplo 95****5-Cloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

25 Se calientan a reflujo durante 5 horas 260 mg (0,608 mmol) de 5-cloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-amino)-2-hidroxipropil)-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 61), 197 mg (1,22 mmol) de carbonilimidazol y 7 mg de dimetilaminopiridina en 20 ml de dioxano. A continuación se añaden 20 ml de acetonitrilo y se agita en un horno de microondas en un recipiente cerrado durante 30 minutos a 180 °C. La solución se concentra en evaporador rotatorio y se cromatografía en una columna de HPLC de fase inversa. Se obtienen 53 mg (19 % d.t.) del compuesto objetivo.

RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,6-3,7 (m,4H), 3,85 (dd, 1H), 3,95 (m,2H), 4,2 (m,1H), 4,21 (s,2H), 4,85 (m,1H), 4,18 (s,2H), 7,19(d,1H,tiofeno), 7,35 (dd,1H), 7,45 (t,1H), 7,55 (dd,1H), 7,67 (d,1H,tiofeno), 8,95 (t,1H,CONH).

30 **Ejemplo 96****5-Cloro-N-({(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

a partir del ejemplo 62:

EM (ESI): m/z (%) = 359 ([M+Na]⁺, 71), 337 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,39 (100).

Cl₅₀: 2 mM

Ejemplo 97

5 **5-Cloro-N-((-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida**

a partir del ejemplo 63:

EM (ESI): m/z (%) = 458 ([M+Na]⁺, 66), 436 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,89 (100).

Cl₅₀: 1,4 nM

10 **Ejemplo 98**

N-[(3-[4-[acetil(ciclopropil)amino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

a partir del ejemplo 64:

EM (ESI): m/z (%) = 456 ([M+Na]⁺, 55), 434 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,05 (100).

15 Cl₅₀: 50 nM

Ejemplo 99

N-[(3-[4-[acetil(metil)amino]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,66 min.

20 **Ejemplo 100**

5-Cloro-N-((-2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,77 min.

Ejemplo 101

25 **1-[4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-L-prolinato de terc-butilo**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 5,13 min.

Ejemplo 102

1-[4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-4-piperidincarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 103

1-[4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-3-piperidincarboxamida

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

35 HPLC (procedimiento 4): tr = 2,67 min.

Ejemplo 104

5-Cloro-N-((-2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 105

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-L-prolinamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,54 min.

Ejemplo 106

5-Cloro-N-[(3-{4-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

10 HPLC (procedimiento 5): tr = 2,53 min.

Ejemplo 107

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-hidroximetil]-1-piperidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 5): tr = 2,32 min.

15 **Ejemplo 108**

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-piperidincarboxilato de etilo

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

HPLC (procedimiento 5): tr = 4,35 min.

Ejemplo 109

20 **5-Cloro-N-[(3-{4-[2-hidroximetil]-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,98 min.

Ejemplo 110

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 4,63 min.

Ejemplo 111

5-Cloro-N-({3-[4-(2-metilhexahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,56 min.

Ejemplo 112

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,64 min.

Ejemplo 113

5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,41 min.

Ejemplo 114**5 5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 115**10 5-Cloro-N-({3-[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,23 min.

Ejemplo 116**5-Cloro-N-({3-[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,27 min.

Ejemplo 117**5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(1-pirrolidiniil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

20 HPLC (procedimiento 4): tr = 3,72 min.

Ejemplo 118**5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidiniil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,49 min.

25 Ejemplo 119**5-Cloro-N-({3-[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

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

Ejemplo 120**30 N-({3-[3-(Aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,07 min.

Ejemplo 121**5-Cloro-N-({3-[3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 122

N-({3-[3-Acetil-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,52 min.

Ejemplo 1235 **N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 6): tr = 3,16 min.

Ejemplo 12410 **5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,59 min.

Ejemplo 12515 **5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,63 min.

Ejemplo 125a20 **5-Cloro-N-((-2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,25 min.

Mediante apertura del epoxi con una amina y posterior ciclación para dar la oxazolinona correspondiente, se obtuvieron, además, los compuestos siguientes:

Ejemplo N°	Estructura	Pf. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	

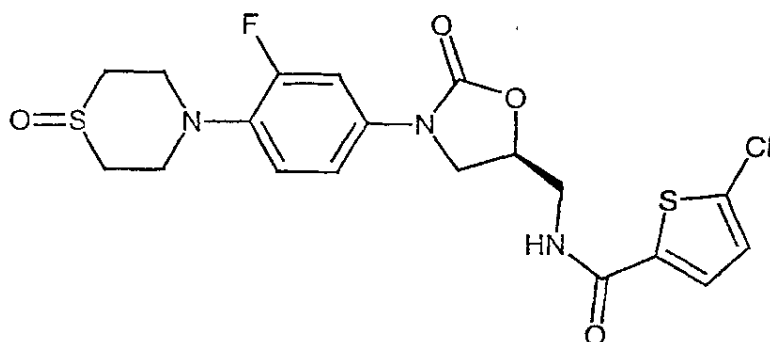
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Pf. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062
134	 a partir de 1-(4-amino-fenil)-piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. y col.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135	 	202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Los ejemplos 14 a 16 siguientes son ejemplos de realización para los facultativos, es decir, tienen lugar dado el caso etapas del procedimiento de oxidación.

5 Ejemplo 14

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]⁴,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



- Se añade 5-cloro-*N*-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil-2-tiofeno-carboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) del ejemplo 3 en metanol (0,77 ml) a 0 °C a una solución de peryodato de sodio (0,05 g, 0,23 mmol) en agua (0,54 ml) y se agita durante 3 horas a 0 °C. A continuación, se añade 1 ml de DMF y se agita durante 8 horas a TA.
- 5 Después de añadir otros 50 mg de peryodato de sodio se agita de nuevo durante una noche a TA. Se añaden a continuación a la preparación 50 ml de agua y se retira por filtración con succión el producto insoluble. Se obtienen, después de lavar con agua y secar, 60 mg (58 % d.t.) de cristales.

Pf.: 257 °C;

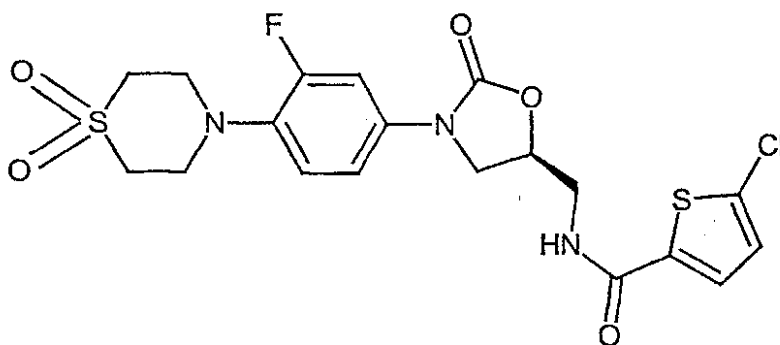
R_f (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1)= 0,54 (reactante= 0,46);

- 10 Valor de Cl₅₀= 1,1 μM;

EM (IQD) 489 (M+NH₄), patrón de Cl.

Ejemplo 15

Preparación de 5-cloro-*N*-((5*S*)-3-[4-(1,1-dioxo-1[λ]⁶,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil-2-tiofenocarboxamida



- 15 A 5-cloro-*N*-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil-2-tiofeno-carboxamida del ejemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) en 3,32 ml de una mezcla de 1 parte de agua y 3 partes de acetona se añaden 80 mg (0,66 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) y 0,1 ml de una solución al 2,5 % de tetróxido de osmio en 2-metil-2-propano. Se agita durante una noche a temperatura ambiente, y se añaden de nuevo 40 mg de NMO. Después de agitar durante otra
- 20 noche, se añade la preparación a 50 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se obtienen 23 mg de la fase orgánica después de secar y evaporar, y 19 g de la fase acuosa después de separar por filtración con succión el sólido insoluble (en total un 39 % d.t.) del compuesto objetivo.

Pf.: 238 °C;

R_f (tolueno/acetato de etilo 1:1)= 0,14 (reactante= 0,46);

- 25 Valor de Cl₅₀= 210 nM;

EM (IQD): 505 (M+NH₄), patrón de Cl.

Ejemplo 16

***N*-óxido de 5-cloro-*N*-((5*S*)-3-[4-(1,1-dioxo-1[λ]⁶,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil-2-tiofenocarboxamida**

se obtiene mediante tratamiento de 5-cloro-*N*-[[(5*S*)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofenocarboxamida del ejemplo 1 con sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico.

EM (ESI): 456 (M+H, 21 %, patrón de Cl), 439 (100 %).

5 Los siguientes ejemplos 31 a 35 y 140 a 147 se refieren a la etapa del procedimiento de amidinación facultativa, es decir, que se lleva dado el caso a cabo.

Procedimientos generales para la preparación de amidinas y derivados de amidina a partir de derivados de 5-cloro-*N*-[[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida sustituida con cianometilfenilo.

10 Se agita el correspondiente derivado de 5-cloro-*N*-[[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida sustituida con cianometilfenilo (1,0 eq) junto con trietilamina (8,0 eq.) durante uno a dos días a TA en una solución saturada de ácido sulfhídrico en piridina (aproximadamente 0,05-0,1 mol/l). Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (EtOAc) y se lava con ácido clorhídrico 2 N. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se evapora al vacío.

Se disuelve el producto bruto en acetona (0,01 - 0,1 mol/l) y se mezcla con yoduro de metilo (40 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 2 a 5 horas a temperatura ambiente (TA) y después se concentra al vacío.

15 Se disuelve el residuo en metanol (0,01 - 0,1 mol/l) y para la preparación de la amidina sustituida se añade acetato de amonio (3 eq.) y cloruro de amonio (2 eq.). Para la preparación del derivado amidina sustituido, se añaden aminas primarias o secundarias (1,5 eq.) y ácido acético (2 eq.) a la solución metanólica. Después de 5-30 horas, se separa el disolvente al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice RP8 (agua/acetonitrilo 9/1-1/1 + ácido trifluoroacético al 0,1 %).

Se prepararon de forma análoga:

20 **Ejemplo 31:**

***N*-[[(3-[4-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr= 2,63 min.

Ejemplo 32:

25 **5-Cloro-*N*-[[(3-[3-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr= 2,61 min.

Ejemplo 33:

5-Cloro-*N*-[[(3-[3-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr= 2,70 min.

Ejemplo 34:

5-Cloro-*N*-[[(3-[3-[2-imino-2-(4-pirrolidinil)etil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

35 HPLC (procedimiento 4): tr= 2,82 min.

Ejemplo 35:

***N*-[[(3-[3-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr= 2,60 min.

40 **Ejemplo 140**

5-Cloro-*N*-[[(3-[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,65 min.

Ejemplo 141

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,65 min.

Ejemplo 142

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

10 HPLC (procedimiento 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 143

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,76 min.

15 **Ejemplo 144**

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-(ciclopentilamino)-2-iminoetil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,89 min.

Ejemplo 145

20 **5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,79 min.

Ejemplo 146

25 **N-[(3-{4-[2-Anilino-2-iminoetil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 147

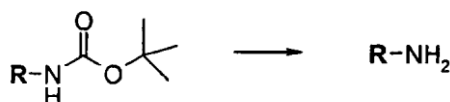
5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-piridinilamino)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 2,84 min.

Los ejemplos siguientes 148 a 151 se refieren a la disociación del grupo de protección de amino Boc:

Procedimientos generales para la disociación del grupo de protección Boc (terc-butiloxi-carbonilo):



35 A una solución enfriada con hielo de un compuesto protegido con terc-butiloxycarbonilo (Boc) en cloroformo o

- 5 diclorometano (aproximadamente 0,1 a 0,3 mol/l) se añade gota a gota ácido trifluoroacético (TFA, aproximadamente al 90 %). Después de aproximadamente 15 min se retira la refrigeración con hielo y la mezcla se agita durante aproximadamente 2-3 h a temperatura ambiente, antes de concentrar la solución y de secarla a alto vacío. El residuo se recoge en diclorometano o diclorometano/metanol y se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada o de hidróxido de sodio 1 N. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre un poco de sulfato de sodio y se concentra. Dado el caso se realiza una purificación mediante cristalización a partir de éter o una mezcla de éter/diclorometano.

De un modo análogo se prepararon a partir de los precursores protegidos con Boc correspondientes:

Ejemplo 148

- 10 ***N*-({3-[4-(Aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

a partir del ejemplo 92:

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,68 (98).

Cl₅₀: 2,2 μM

- 15 ***N*-[3-(4-Aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

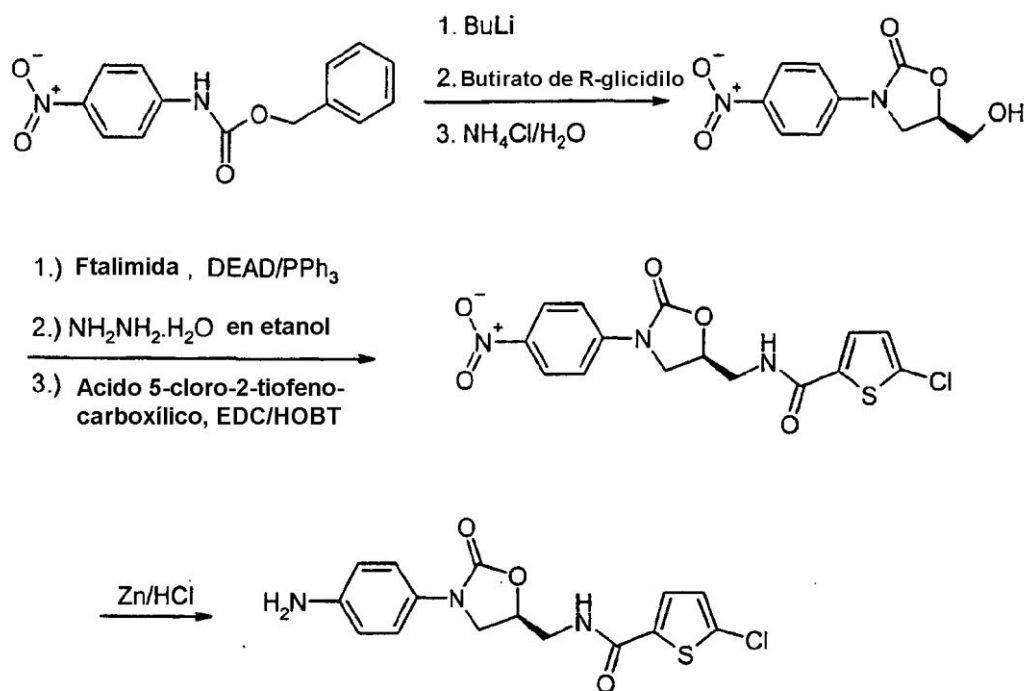
a partir del ejemplo 93:

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

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,50 (100).

- 20 Cl₅₀: 2 μM

Una síntesis alternativa de enantiómeros puros de este compuesto se representa en el esquema siguiente (véase también Delalande S.A., documento DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):



Ejemplo 150

- 25 **5-Cloro-*N*-({3-[4-(glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida**

a partir del ejemplo 152:

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,56 (97).

Cl₅₀: 2 μM

Ejemplo 151

- 5 **5-(Aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona** a partir del ejemplo 60:

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

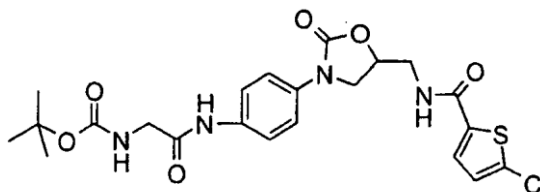
HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 2,99 (100).

Cl₅₀: 2 μM

- 10 Los ejemplos 152 a 166 siguientes se refieren a la derivatización de grupos amino de oxazolidinonas sustituidas con anilina o bencilamina con distintos reactivos:

Ejemplo 152

5-Cloro-N-({3-[4-(N-terc-butiloxicarbonil-glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



- 15 A una solución de 751 mg (4,3 mmol) de Boc-glicina, 870 mg (6,4 mmol) de HOBT (1-hidroxi-1H-benzotriazol x H₂O), 1790 mg (4,7 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y 1,41 ml (12,9 mmol) de N-metilmorfolina en 15 ml de DMF/CH₂Cl₂ (1:1) se añaden a 0 °C 754 mg (2,1 mmol) de N-({3-[4-(aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 149). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, antes de diluirla con agua. El sólido precipitado se retira mediante filtración con succión y se seca.
- 20

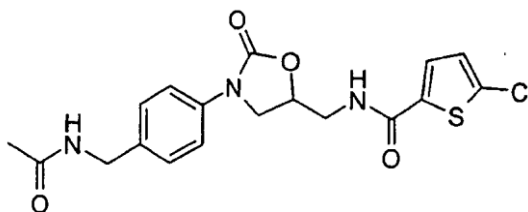
Rendimiento: 894 mg (79,7 % del valor teórico).

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

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,17 (97).

Ejemplo 153

- 25 **N-({3-[4-[(Acetilamino)metil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



- 30 A una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de N-({3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 148) en 1,5 ml de THF absoluto y 1,0 ml de diclorometano absoluto, 0,02 ml de piridina absoluta se añade a 0 °C hidruro de acetano (0,015 ml, 0,164 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de añadir éter y la cristalización se obtiene el producto. Rendimiento: 30 mg (87 % del valor teórico).

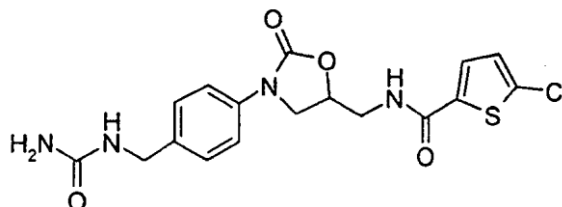
EM (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,78 (97).

Cl₅₀: 0,6 μM

Ejemplo 154

***N*-[3-(4-[(Aminocarbonil)amino]metil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



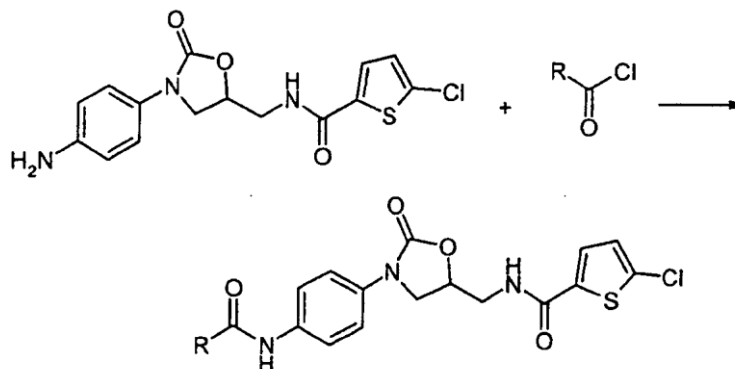
- 5 A una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de *N*-[3-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 148) en 1,0 ml de diclorometano se añaden gota a gota a temperatura ambiente 0,19 ml (0,82 mmol) de trimetilsililiscianato. Se agita durante la noche, antes de la adición de éter y se obtiene el producto mediante filtración. Rendimiento: 21,1 mg (52 % del valor teórico).

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

- 10 HPLC (procedimiento 1): tr (%) = 3,67 (83).

Cl₅₀: 1,3 μM

Procedimientos generales para la acilación de *N*-[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida con cloruros de ácido carboxílico:



- 15 En atmósfera de argón se añade gota a gota al cloruro de ácido (2,5 eq.) correspondiente una solución aproximadamente 0,1 molar de *N*-[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 149) (1,0 eq.) en diclorometano absoluto/piridina (19:1). La mezcla se agita durante la noche, antes de añadir aproximadamente 5 eq de PS-Trisamina (Argonaut Technologies) y 2 ml de diclorometano absoluto. Después de 1 h de agitación suave, se filtra y el filtrado se concentra. Dado el caso, se realiza una purificación de los productos mediante HPLC preparativa de fase inversa.
- 20

De un modo análogo se prepararon:

Ejemplo 155

***N*-[3-(4-(Acetilamino)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

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

- 25 CL-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,25 (100).

Cl₅₀: 1,2 μM

Ejemplo 156

5-Cloro-*N*-[(-2-oxo-3-(4-[(2-tienilcarbonil)amino]fenil)-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofenocarboxamida

CL-EM: m/z (%) = 462 (M+H, 100);

CL-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,87 (100).

Cl₅₀: 1,3 μM

Ejemplo 157

5 **5-Cloro-N-[[3-(4-[(metoxiacetil)amino]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]-2-tiofenocarboxamida**

CL-EM: m/z (%) = 424 (M+H, 100);

CL-EM (procedimiento 6): tr (%) = 3,39 (100).

Cl₅₀: 0,73 μM

Ejemplo 158

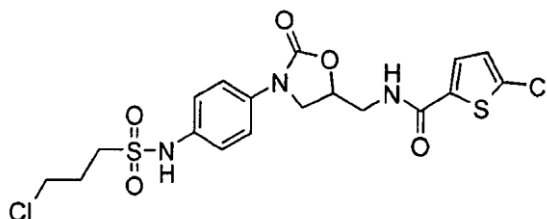
10 **N-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida**

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

Cl₅₀: 0,46 μM

Ejemplo 159

15 **5-Cloro-N-[[3-(4-[(3-cloropropil)sulfonil]amino)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofenocarboxamida**



20 A una solución enfriada con hielo de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloruro de ácido 3-cloro-1-propanosulfonónico y 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina en 3,5 ml de diclorometano absoluto se añaden 35 mg (0,1 mmol) de N-[[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]-5-cloro-2-tiofen-carboxamida (del ejemplo 149). Después de 30 min se retira la refrigeración con hielo y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, antes de añadir 150 mg (aproximadamente 5,5 eq) de PS-Trisamina (Argonaut Technologies) y 0,5 ml de diclorometano. La suspensión se agita suavemente durante 2 h, se filtra (la resina se lava con diclorometano/metanol) y el filtrado se concentra. El producto se purifica mediante HPLC preparativa en fase inversa. Rendimiento: 19,6 mg (40 % del valor teórico).

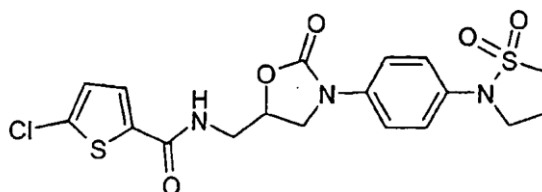
CL-EM: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

25 CL-EM (procedimiento 5): tr (%) = 3,82 (91).

Cl₅₀: 1,7 μM

Ejemplo 160

5-Cloro-N-([3-(4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida



30 Una mezcla de 13,5 mg (0,027 mmol) de 5-cloro-N-[[3-(4-[(3-cloropropil)sulfonil]amino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofen-carboxamida (del ejemplo 159) y 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato de potasio en 0,2 ml de DMF se

calienta durante 2 h a 100 °C. Después de enfriar se diluye con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimiento: 1,8 mg (14,4 % del valor teórico).

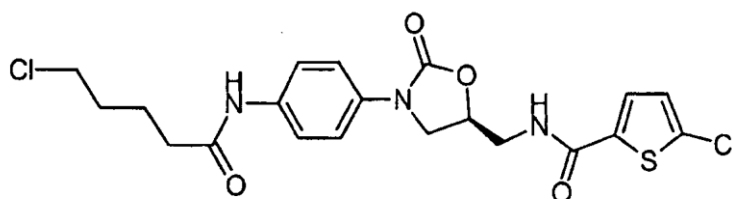
EM (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

5 CL-EM (procedimiento 4): tr (%) = 3,81 (90).

Cl₅₀: 0,14 μM

Ejemplo 161

5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida

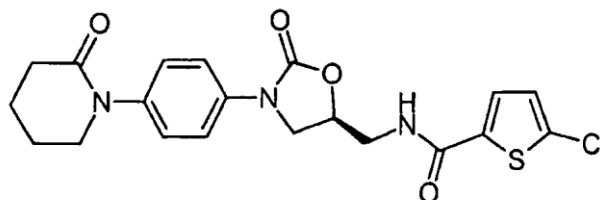


10 Se disuelven 0,5 g (1,29 mmol) de N-[[[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 149) en 27 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,2 g (1,29 mmol) de cloruro de ácido 5-valeriánico y 0,395 ml (2,83 mmol) de trietilamina. Se evapora la preparación al vacío y se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de tolueno/acetato de etilo=1:1 -> acetato de etilo. Se obtienen 315 mg (52 % d.t.) de un sólido.

15 Pf: 211 °C.

Ejemplo 162

5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



20 A 5 ml de DMSO se añaden en condiciones inertes 30 mg de NaH al 60 por ciento en aceite de parafina y se calienta durante 30 minutos a 75 °C para acabar con la evolución de gas. A continuación se añade gota a gota una solución de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 161) en 5 ml de cloruro de metileno y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe y la mezcla se añade a 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica evaporada se cromatografía en una columna de fase inversa 8 y se eluye con acetonitrilo/agua. Se obtienen 20 mg (7,5 % d.t.) del compuesto objetivo.

25

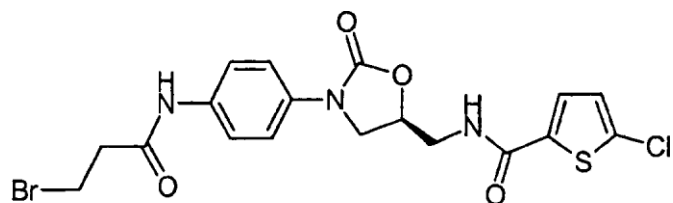
Pf: 205 °C;

RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,85 (m,4H), 2,35 (m,2H), 3,58 (m,4H), 3,85 (m,1H), 4,2 (t,1H), 4,82 (m,1H), 7,18 (d, 1H,tiofeno), 7,26 (d,2H), 7,5 (d,2H), 2,68 (d,1H,tiofeno), 9,0 (t,1H,CONH).

Cl₅₀: 2,8 nM

30 Ejemplo 163

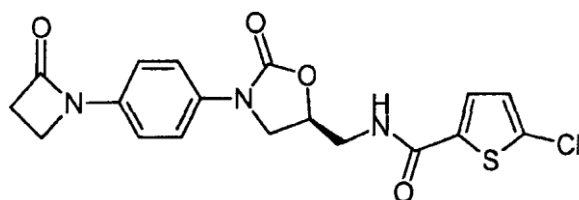
5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



se obtiene de un modo análogo al ejemplo 149.

Ejemplo 164

5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidini]fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



5

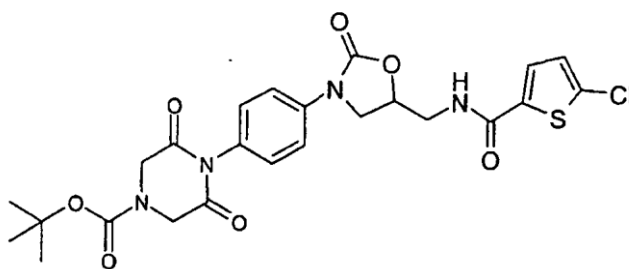
se obtiene de un modo análogo mediante ciclación del compuesto de bromopropionilo de cadena abierta del ejemplo 163 por medio de NaH/DMSO.

EM (ESI): m/z (%) = 406 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl.

Cl₅₀: 380 nM

Ejemplo 165

4-{4-[5-(((5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxilato de terc-butilo



15 A una solución de 199 mg (0,85 mmol) de Boc-ácido iminodiacético, 300 mg (2,2 mmol) de HOBt, 0,66 ml (6 mmol) de N-metilmorfolina y 647 mg (1,7 mmol) de HBTU se añaden 300 mg (0,85 mmol) de N-[[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]-5-cloro-2-tiofen-carboxamida en 6 ml de una mezcla de DMF y diclorometano (1:1). La mezcla se agita durante la noche, antes de lavarlo, después de diluirla con diclorometano, con agua, solución saturada de cloruro de amonio, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio.

20 La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2). Rendimiento: 134 mg (29 % del valor teórico).

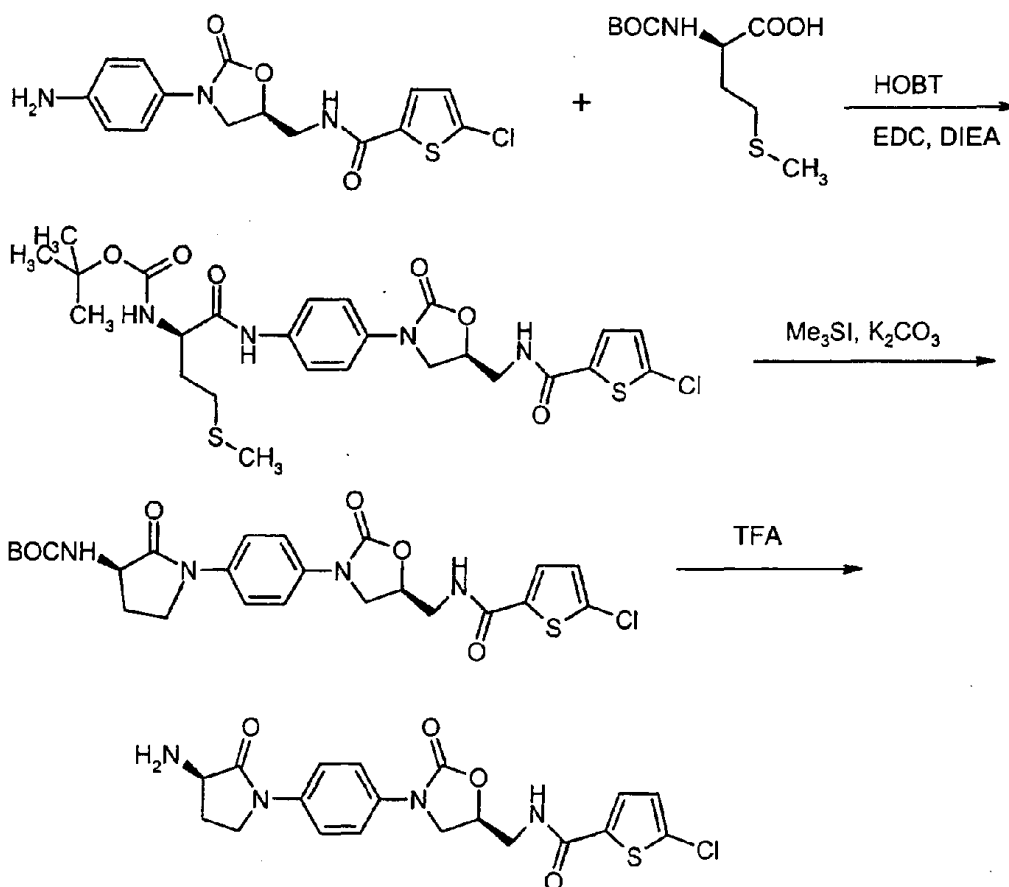
EM (ESI): m/z (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,39 (90).

Cl₅₀: 2 μM

Ejemplo 166

25 **Trifluoroacetato de N-(((5S)-3-[4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



N2-(terc-Butoxicarbonil)-N1-4-[(5S)-5-((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino]metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil-D-metioninamida

5 Se disuelven 429 mg (1,72 mmol) de N-BOC-D-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de N-[[5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida y 527 mg (3,44 mmol) hidrato de HOBT en 35 ml de DMF y se añaden 660 mg (3,441 mmol) de clorhidrato de EDCI y a continuación gota a gota 689 mg (5,334 mmol) de N-etil-diisopropilamina. Se agita a temperatura ambiente durante dos días. La suspensión obtenida se filtra con succión y el residuo se lava con DMF. A los filtrados combinados se añade algo de gel de sílice, se concentran al vacío y se cromatografían en gel de sílice con un gradiente de tolueno → T10EE7. Se obtienen 170 mg (17 % d.t.) del compuesto objetivo con un punto de fusión de 183 °C.

R_f (SiO₂, tolueno/acetato de etilo=1:1):0,2.

15 *RMN de ¹H* (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,4 (s,1H,BOC), 1,88-1,95 (m,2H), 2,08 (s,3H,SMe), 2,4-2,5 (m,2H, parcialmente cubierto por DMSO), 3,6 (m,2H), 3,8 (m, 1H), 4,15 (m,2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,42 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,6 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t,1H, CH₂NHCO), 9,93 (s ancho,1H,NH).

(3R)1-4-[(5S)-5-((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino]metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo

20 Se disuelven 170 mg (0,292 mmol) de N2-(terc-butoxicarbonil)-N1-4-[(5S)-5-((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino]metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil-D-metionin-amida en 2 ml de DMSO y se añaden 178,5 mg (0,875 mmol) de yoduro de trimetilsulfonio y 60,4 mg (0,437 mmol) carbonato de potasio y se agita durante 3,5 horas a 80 °C. A continuación se concentra a alto vacío y el residuo se lava con etanol. Permanecen 99 mg del compuesto objetivo.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ=1,4 (s,1H,BOC), 1,88-2,05 (m,1H), 2,3-2,4 (m,1H), 3,7-3,8 (m,3H), 3,8-3,9 (m,1H), 4,1-4,25 (m,1H), 4,25-4,45 (m,1H), 4,75-4,95 (m,1H), 7,15 (1H, tiofeno), 7,25 (d,1H), 7,52 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s ancho,1H).

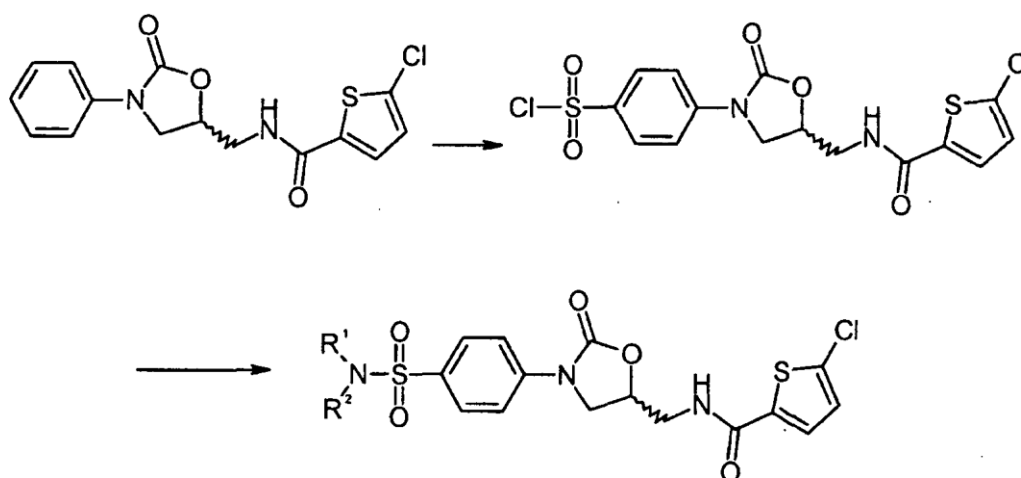
25 **Trifluoroacetato de N-[[5S)-3-(4-[(3R)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

Se suspenden 97 mg (0,181 mmol) de (3R)-1-{4-[(5S)-5-((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino]metil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo en 4 ml de cloruro de metileno, se añaden 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se evapora al vacío y se purifica mediante una HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo/agua/0,1 % de TFA). Se obtienen después de evaporar la fracción correspondiente 29 mg (37 % d.t.) del compuesto objetivo con un punto de fusión de 241 °C (disoc.). R_f (SiO₂,EtOH/TEA=17:1) 0,19.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,92-2,2 (m,1H), 2,4-2,55 (m,1H, parcialmente cubierto por el pico de DMSO), 3,55-3,65 (m,2H), 3,75-3,95 (m,3H), 4,1-4,3 (m,2H), 4,75-4,9 (m,1H), 7,2 (1H, tieno), 7,58 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,68 (d, 1H, tieno), 8,4 (s ancho,3H, NH₃), 8,9 (t,1H,NHCO).

10 Los ejemplos 167 a 170 siguientes se refieren a la introducción de grupos sulfonamida en oxazolidinonas sustituidas con fenilo:

Procedimientos generales para la preparación de sulfonaminas sustituidas a partir de 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofen-carboxamida



15 A ácido clorosulfónico (12 eq.) se añade en atmósfera de argón a 5 °C 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida (del ejemplo 96). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, se vierte sobre agua helada. El precipitado producido se filtra, se lava con agua y se seca. A continuación, en atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se disuelve en tetrahidrofurano (0,1 mol/l) y se añade la amina correspondiente (3 eq.), trietilamina (1,1 eq.) y dimetilaminopiridina (0,1 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 1-2 h y, a continuación, se concentra al vacío. El producto deseado se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla de diclorometano-metanol).

20

De un modo análogo se prepararon:

Ejemplo 167

5-Cloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

25 EM (ESI): m/z (%) = 492 ([M+Na]⁺, 100), 470 ([M+H]⁺, 68), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 4,34 (100).

Cl₅₀: 0,5 μM

Ejemplo 168

5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonyl]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

30 EM (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 3,3 (100).

Ejemplo 169

5-Cloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

EM (ESI): m/z (%) = 484 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 2): tr (%) = 4,4 (100).

Ejemplo 170

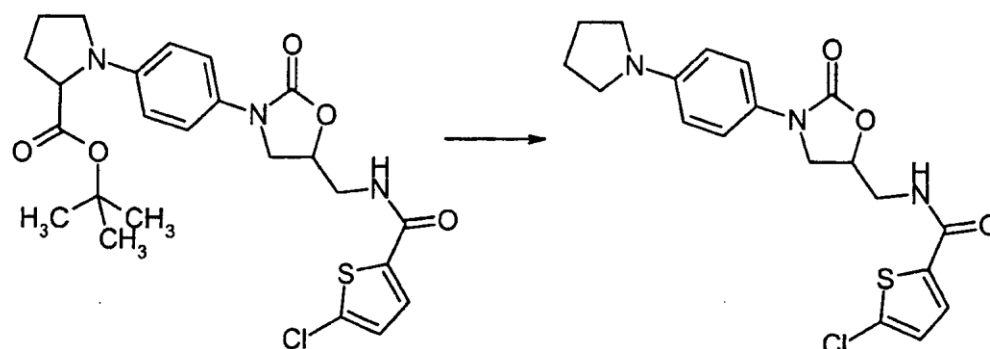
5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonyl]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

5 EM (ESI): m/z (%) = 500 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,9 (100).

Ejemplo 171

5-Cloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida



10 Se disuelven 780 mg (1,54 mmol) de 1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}prolinato de terc-butilo en 6 ml de diclorometano y 9 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agita durante dos días a 40 °C. Después, la mezcla de reacción se concentra y se agita con éter y lejía de sodio 2 N. La gase acuosa se concentra y se agita con éter y ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica de esta extracción se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto se cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOH/solución acuosa de NH₃ concentrada = 100/1/0,1 a 20/1/0,1).

15

Se obtienen 280 mg (40 % d.t.) del producto.

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

HPLC (procedimiento 4): tr = 3,81 min.

20 Parámetros de HPLC y parámetros de CL-EM de los datos de HPLC y CL-EM dados en los ejemplos anteriores (la unidad del tiempo de retención (tr) está en minutos):

[1] Columna: Kromasil C18, temperatura L-R: 30 °C, caudal = 0,75 mlmin⁻¹, eluyente: A = HClO₄ 0,01 M, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98 % de A -> 4,5 min 10 % de A ->6,5 min 10 % de A

[2] Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30 °C, caudal = 0,75 mlmin⁻¹, eluyente: A = H₃PO₄ 0,01 M, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 90 % de A -> 4,5 min 10 % de A ->6,5 min 10 % de A

25 [3] Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30 °C, caudal = 0,75 mlmin⁻¹, eluyente: A = HClO₄ 0,005 M, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98 % de A -> 4,5 min 10 % de A ->6,5 min 10 % de A

[4] Columna: Symmetry C18 2,1x150 mm, horno de la columna: 50 °C, caudal = 0,6 mlmin⁻¹, eluyente: A = 0,6 g de HCl al 30 % / 1 agua, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,0 min 90 % de A -> 4,0 min 10 % de A ->9 min 10 % de A

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

30 Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm, temperatura: 40 °C, caudal = 0,5 mlmin⁻¹, eluyente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B = agua + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10 % de A -> 4 min 90 % de A -> 6 min 90 % de A

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

35 Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm, temperatura: 40 °C, caudal = 0,5 mlmin⁻¹, eluyente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B = agua + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10 % de A -> 4 min 90 % de A -> 6 min 90 % de A

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

Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm , temperatura: 40 °C, caudal = 0,5 mlmin⁻¹, eluyente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B = agua + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 5% de A -> 1 min 5% de A -> 5 min 90 % de A, -> 6 min 90 % de A

5 Procedimientos generales para la preparación de oxazolidinonas de la fórmula general B mediante síntesis con soporte de fase sólida

Las reacciones con diferentes productos unidos a resina tienen lugar en una serie de recipientes de reacción separados.

10 Se disolvieron 5-(bromometil)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona **A** (obtenido a partir de epibromohidrina y 4-fluoro-3-nitrofenilisocianato con LiBr/Bu₃PO en Xylol de forma análoga al documento US 4128654, ejemplo 2) (1,20 g, 3,75 mmol) y etildiisopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) en DMSO (70 ml), se añadió una amina secundaria (1,1 eq, componente de amina 1) y se hizo reaccionar durante 5 h a 55 °C. A esta solución se añadió resina TentaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) y se hizo reaccionar durante 48 h a 75 °C. La resina se filtró y se lavó repetidas veces con metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) y dietiléter y se secó. La resina

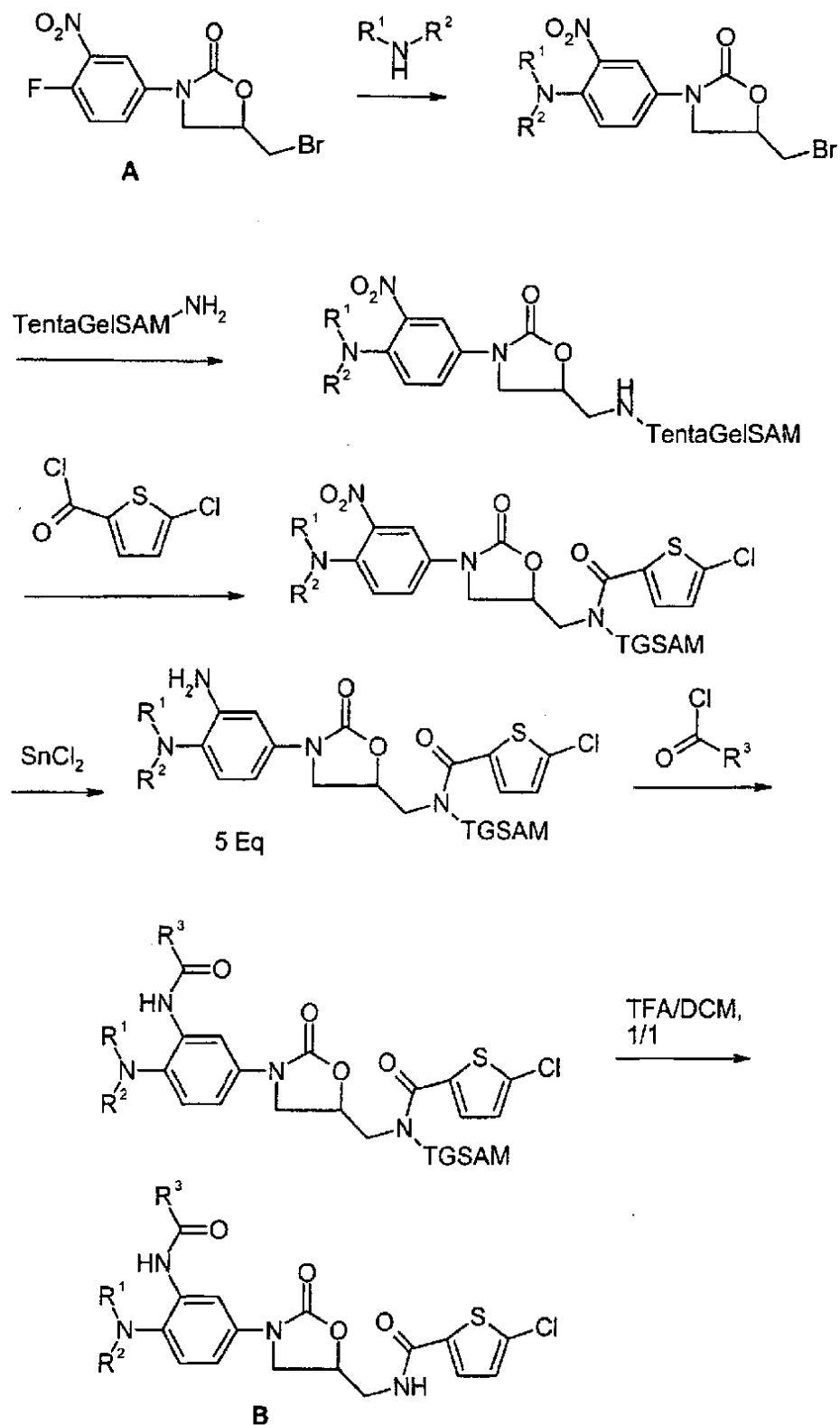
15 (5,00 g) se suspendió en diclorometano (80 ml), se añadió DIEA (10 eq) y cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico [preparado mediante reacción de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (5 eq) y 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 eq) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos] y se hizo reaccionar durante 5 h a temperatura ambiente. La resina obtenida se filtró y se lavó repetidas veces con MeOH, DCM y dietiléter y se secó. A continuación, la resina se suspendió en DMF/agua (v/v 9:2, 80 ml), se añadió SnCl₂*2H₂O (5 eq) y se hizo reaccionar

20 durante 18 h a temperatura ambiente. La resina se lavó de nuevo repetidas veces con MeOH, DMF, agua, MeOH, DCM y dietiléter y se secó. Esta resina se suspendió en DCM, se añadió DIEA (10 eq) y a 0 °C un cloruro de ácido (5 eq de derivado de ácido 1) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se transformaron ácidos carboxílicos antes de la reacción mediante reacción con 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 eq, con respecto al ácido carboxílico) en DCM a temperatura ambiente durante 15 min en los cloruros de ácido

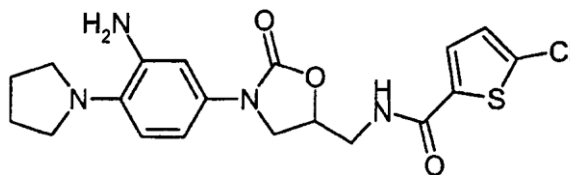
25 correspondientes. La resina se lavó repetidas veces con DMF, agua, DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se secó. En el caso de usar aminoácidos protegidos con Fmoc como derivado de ácido 1, se disoció el grupo de protección Fmoc en la última etapa de reacción mediante reacción con piperidina/DMF (v/v, 1/4) a temperatura ambiente durante 15 minutos y la resina se lavó con DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se secó. A continuación, los productos se separaron con ácido trifluoroacético (TFA)/DCM (v/v, 1/1) de la fase sólida, la resina se retiró por filtración y las soluciones de reacción se concentraron. Los productos brutos se filtraron sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) y se concentraron por evaporación para obtener una sal de los productos **B**.

30

Compuestos preparados mediante síntesis con soporte de fase sólida:

**Ejemplo 172**

N-((3-[3-Amino-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

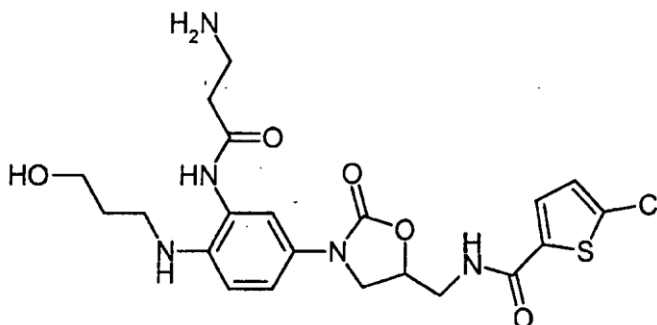


5 De forma análoga a la etapa general de trabajo para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado de amina 1. La anilina obtenida después de la reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se retiró de la fase sólida sin otra etapa de acilación y se concentró por evaporación. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de NaHCO_3 , la fase orgánica se salificó con NaCl , se decantó y se concentró por evaporación a sequedad. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 3:1 - 1:2).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,95 - 2,08, ancho, 4 H; 3,15-3,30, ancho, 4 H; 3,65-3,81, m, 2 H; 3,89, ddd, 1H; 4,05, dd, 1 H; 4,81, dddd, 1 H; 6,46, dd, 1 H; 6,72, dd, 1 H; 6,90, dd, 1 H; 6,99, dd, 1 H; 7,03, dd, 1 H; 7,29, d, 1 H.

10 **Ejemplo 173**

N-[(3-{3-((R)-Alanilamino)-4-[(3-hidroxiopropil)amino]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

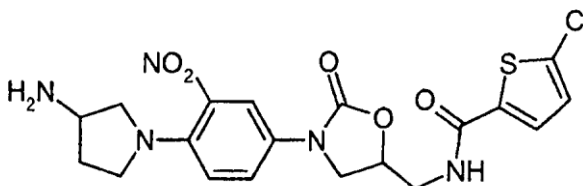


15 De forma análoga a la etapa general de trabajo para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con azetidina como derivado de amina 1 y Fmoc- β -alanina como derivado de ácido 1. El producto bruto obtenido después de la disociación se agitó durante 48 h en metanol a temperatura ambiente y se concentró al vacío a sequedad. Este producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): 2,31, tt, 2 H; 3,36, t, 2 H; 3,54, t, 2 H; 3,62, t, 2 H; 3,72, dd, 1 H; 3,79, dd, 1 H; 4,01, dd, 1 H; 4,29, dd, 2 H; 4,43, t, 2 H; 4,85-4,95, m, 1 H; 7,01, d, 1 H; 4,48 - 7,55, m, 2 H; 7,61, d, 1 H; 7,84, d, 1 H.

Ejemplo 174

N-[(3-{4-(3-Amino-1-pirrolidinil)-3-nitrofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

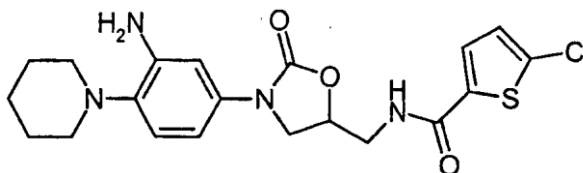


25 De forma análoga a la etapa general de trabajo para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 mmol) de resina TentaGel SAM con 3-pirrolidincarbamato de terc-butilo como derivado de amina 1. El derivado de nitrobenzeno obtenido después de la acilación con ácido 5-clorotiofenocarboxílico se retiró de la fase sólida y se concentró por evaporación. Este producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OH): 2,07-2,17, m, 1 H; 2,39-2,49, m, 1 H; 3,21-3,40, m, 2 H; 3,45, dd, 1 H; 3,50-3,60, m, 1 H; 3,67, dd, 1 H; 3,76, dd, 1 H; 3,88-4,00, m, 2 H; 4,14-4,21, t, 1 H; 4,85-4,95, m, 1 H; 7,01, d, 1 H; 7,11, d, 1 H; 7,52, d, 1 H; 7,66, dd, 1 H; 7,93, d, 1 H.

Ejemplo 175

5 ***N*-({3-[3-amino-4-(1-piperidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**

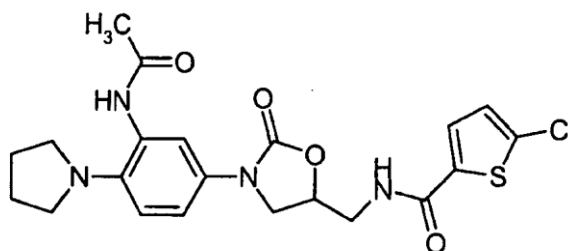


De forma análoga a la etapa general de trabajo para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 mmol) de resina TentaGel SAM con piperidina como derivado de amina 1. La anilina obtenida después de la reducción se retiró de la fase sólida sin otra etapa de acilación y se concentró por evaporación. Este producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OH): 1,65-1,75, m, 2 H; 1,84-1,95, m, 4 H; 3,20-3,28, m, 4 H; 3,68, dd, 1 H; 3,73, dd, 1H; 3,90, dd, 1 H; 4,17, dd, 1 H; 4,80-4,90, m, 1 H; 7,00, d, 1 H; 7,05, dd, 1 H; 7,30-7,38, m, 2H; 7,50, d, 1 H.

Ejemplo 176

15 ***N*-({3-[3-(Acetilamino)-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida**



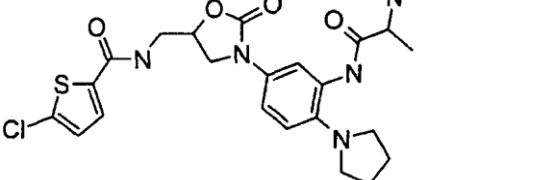
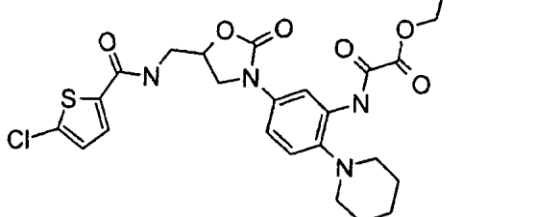
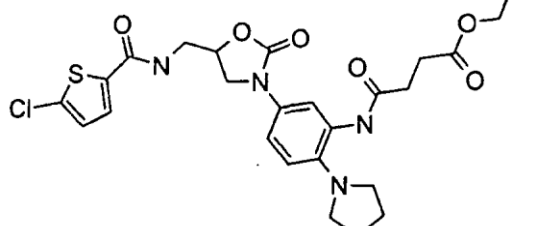
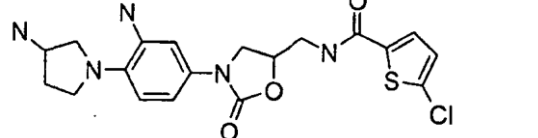
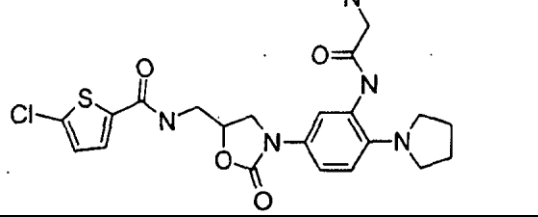
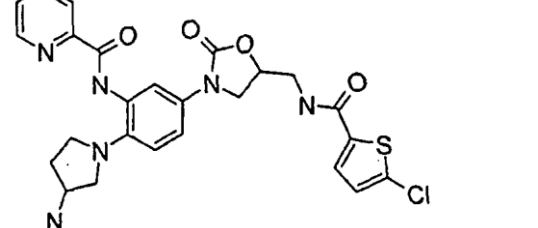
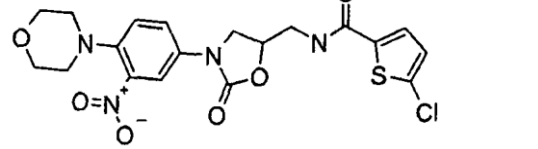
De forma análoga a la etapa general de trabajo para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 mmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado de amina 1 y cloruro de acetilo como derivado de ácido 1. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de NaHCO_3 , la fase orgánica se salificó con NaCl , se decantó y se concentró por evaporación a sequedad. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 1:1 - 0:1).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OH): 1,93 - 2,03, ancho, 4 H; 2,16, s, 3 H; 3,20-3,30, ancho, 4 H; 3,70, d, 2 H; 3,86, dd, 1H; 4,10, dd, 1 H; 4,14, dd, 1 H; 4,80-4,90, m, 1 H; 7,00, d, 1 H; 7,07, d, 1 H; 7,31, dd, 1 H; 7,51, d, 1 H; 7,60, d, 1 H.

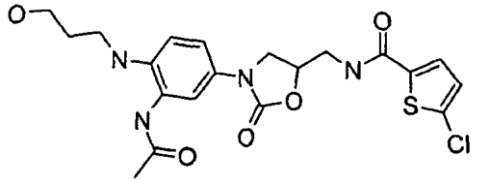
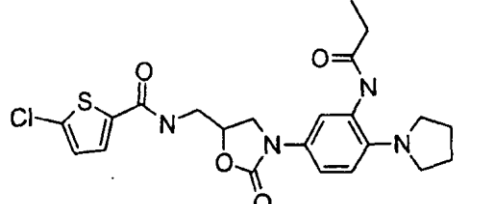
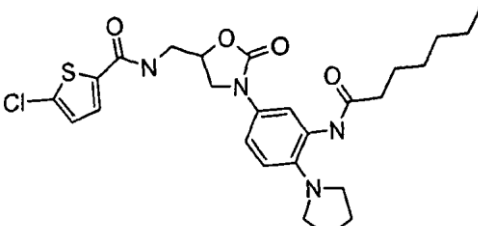
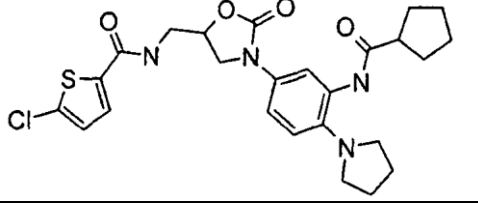
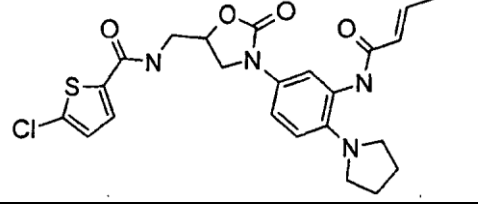
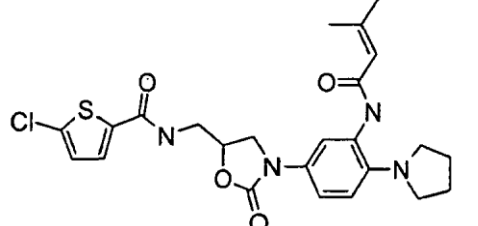
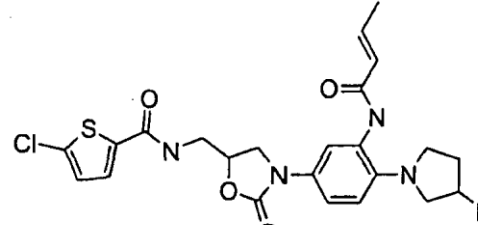
De forma análoga a la etapa de trabajo general se prepararon los compuestos siguientes.

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
177		2,62	79,7

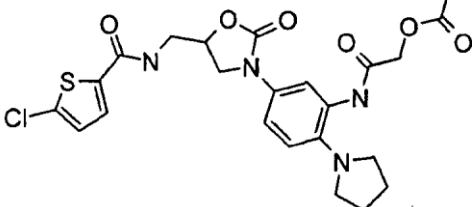
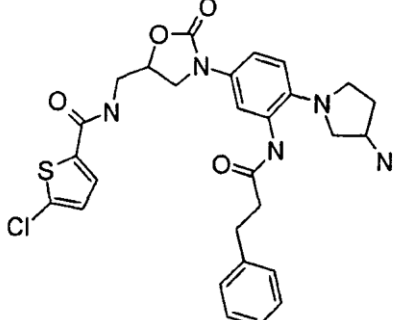
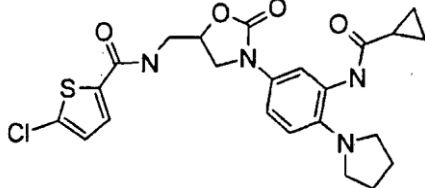
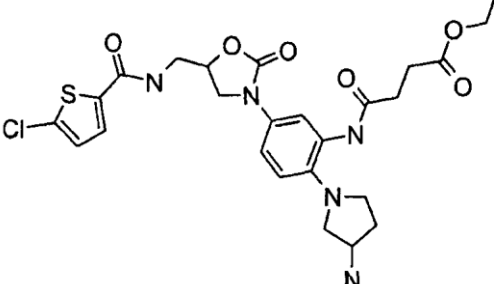
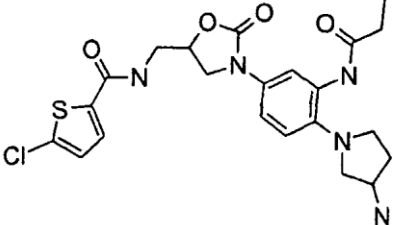
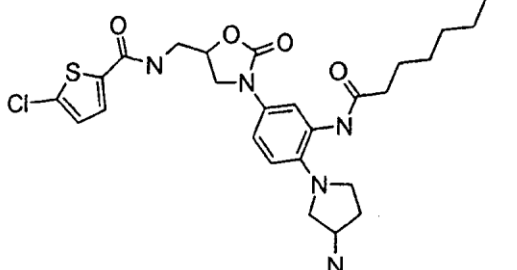
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51

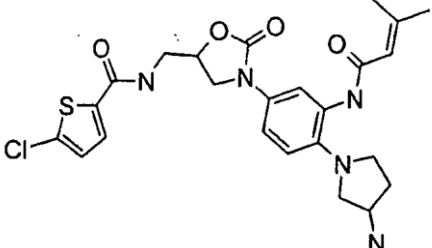
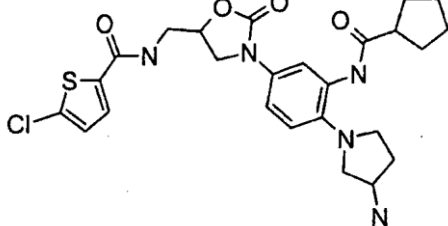
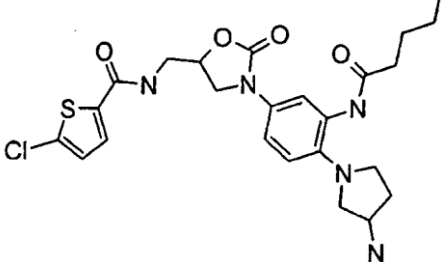
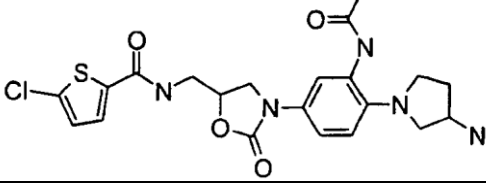
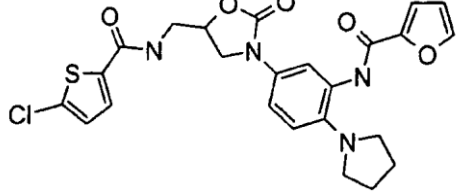
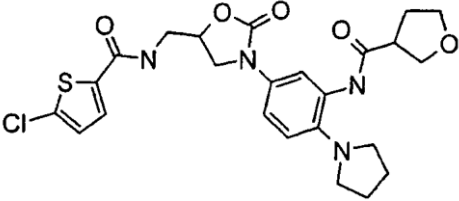
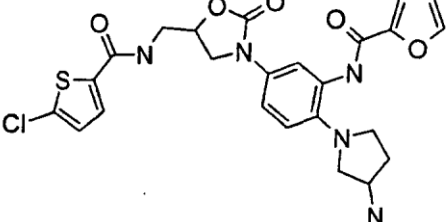
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1

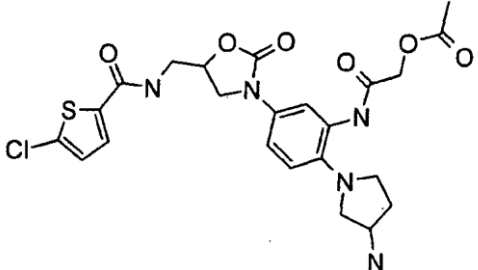
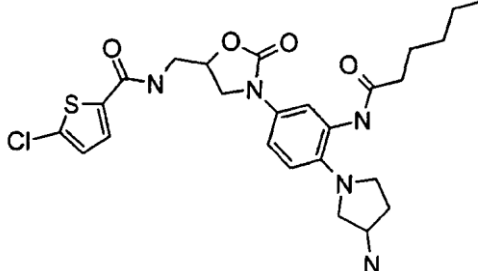
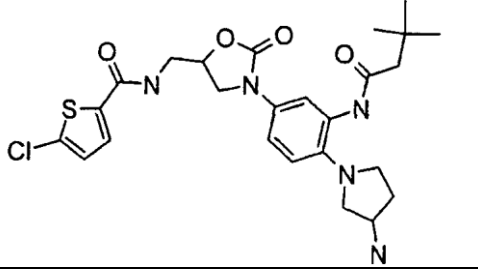
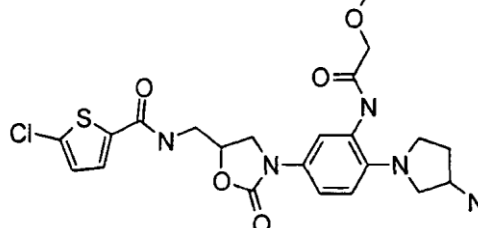
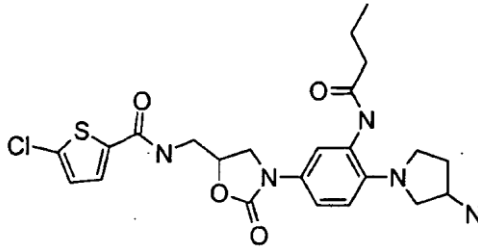
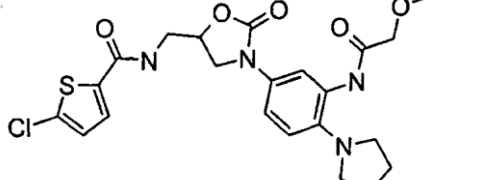
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
192		3,52	46,6
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

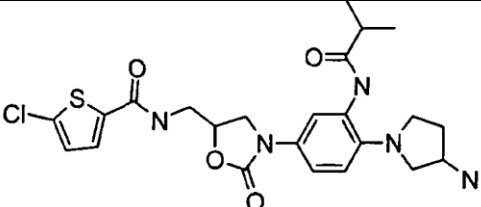
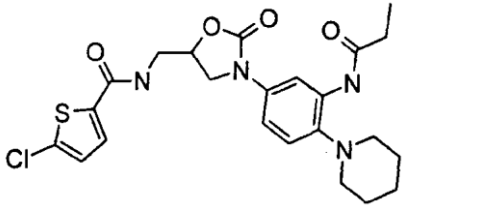
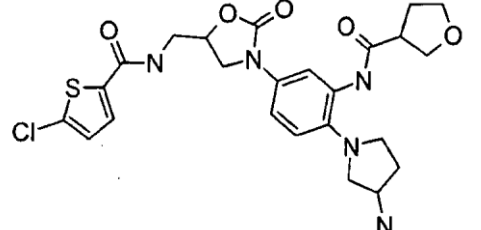
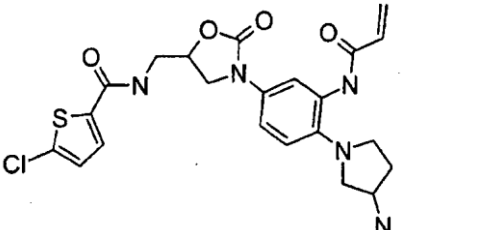
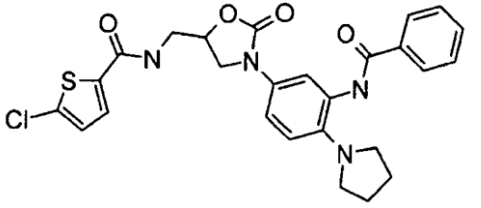
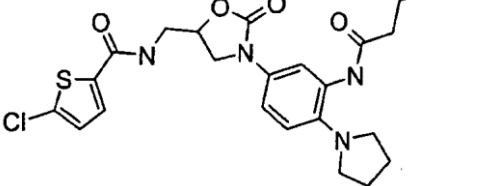
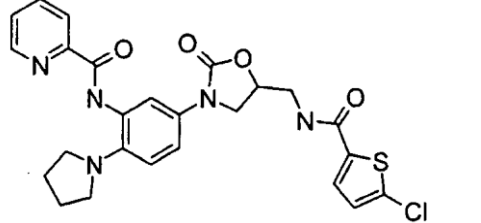
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2

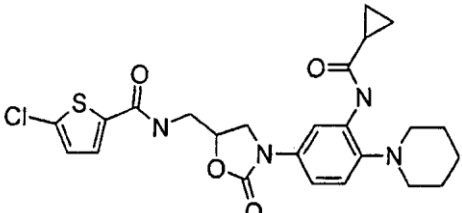
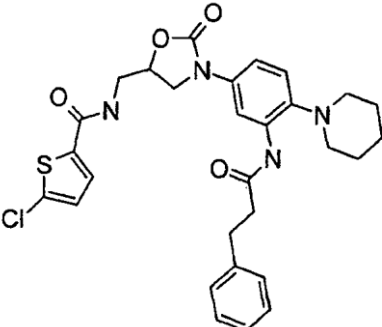
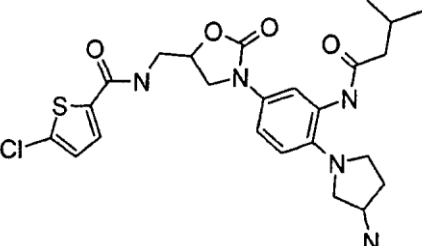
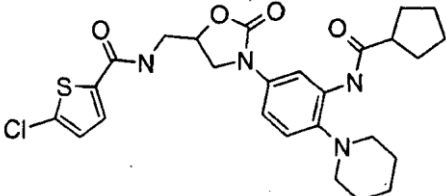
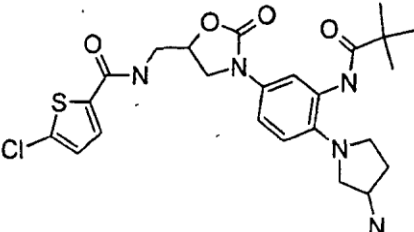
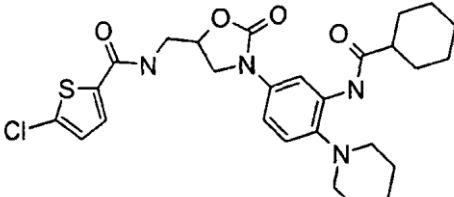
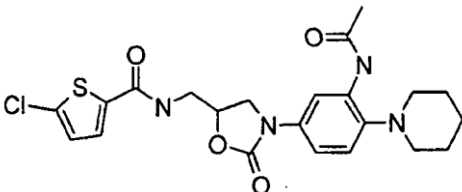
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4

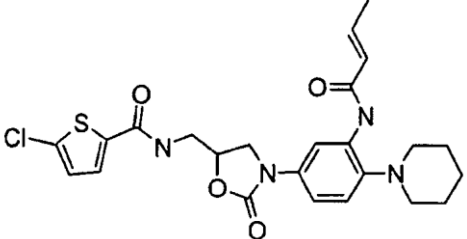
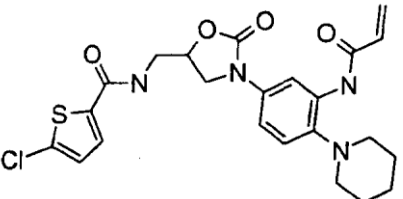
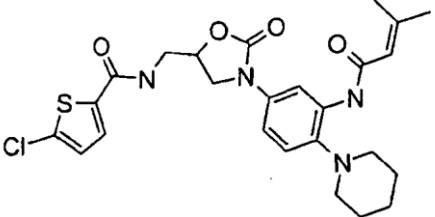
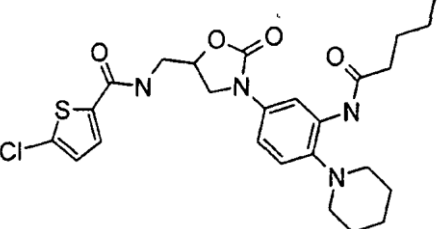
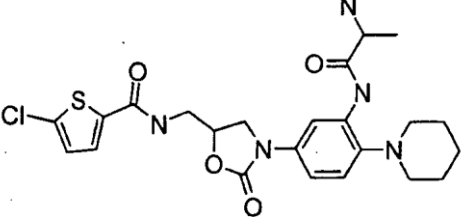
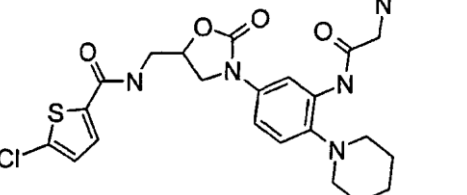
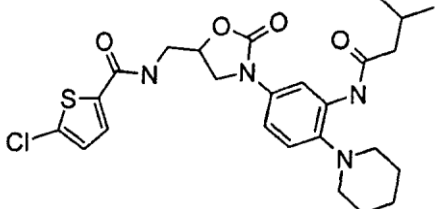
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

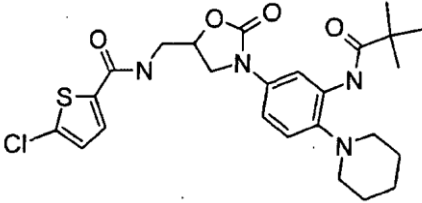
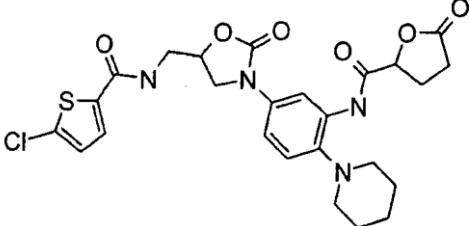
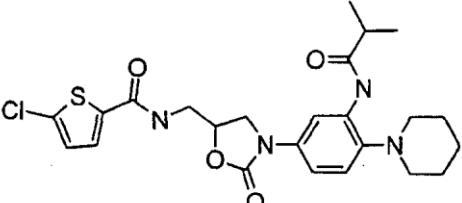
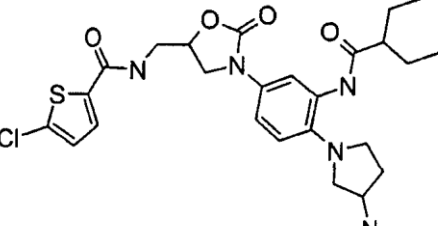
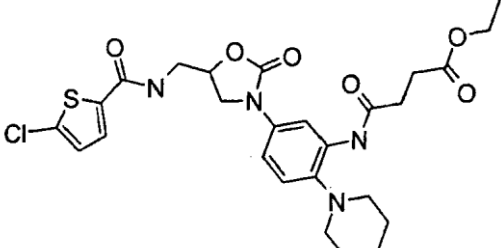
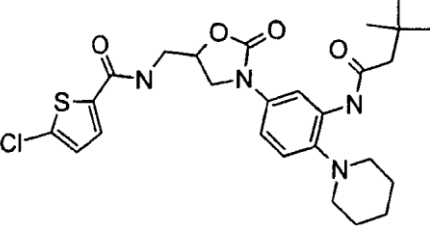
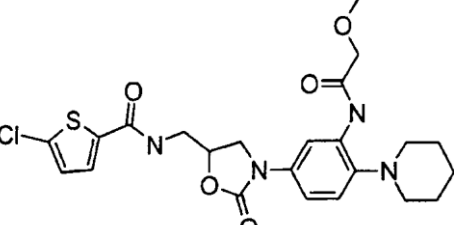
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4

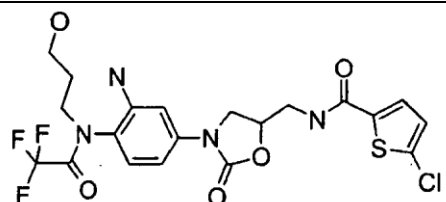
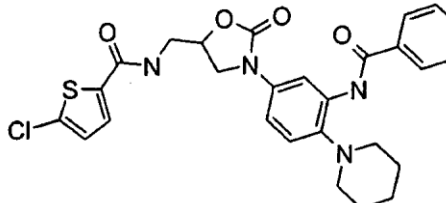
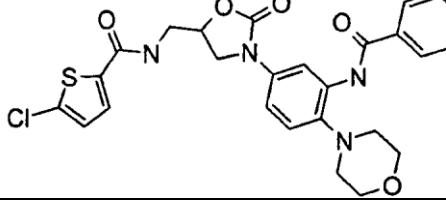
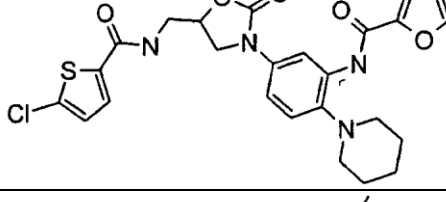
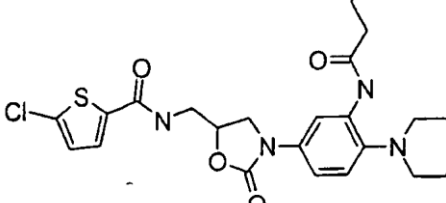
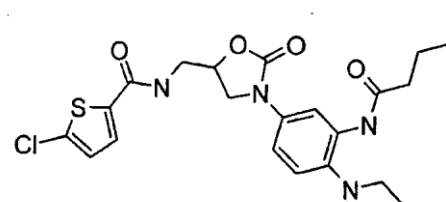
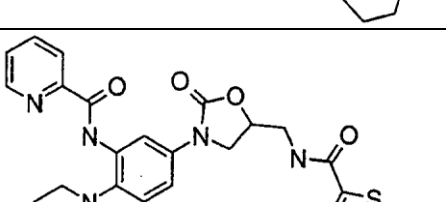
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

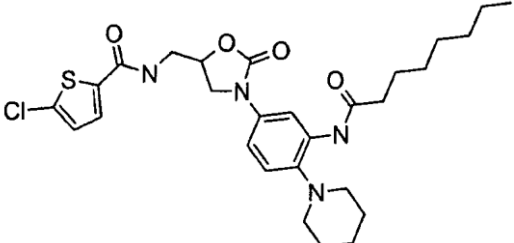
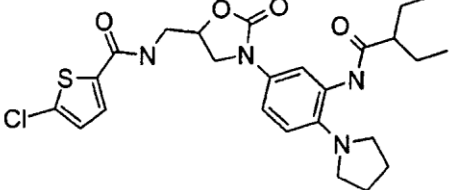
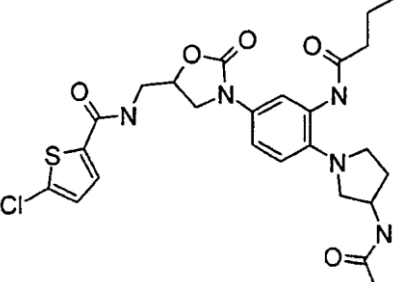
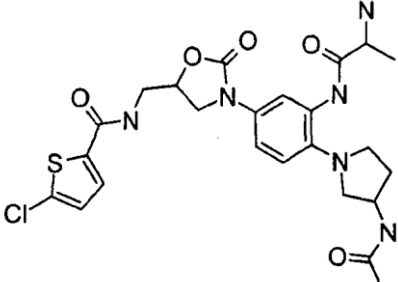
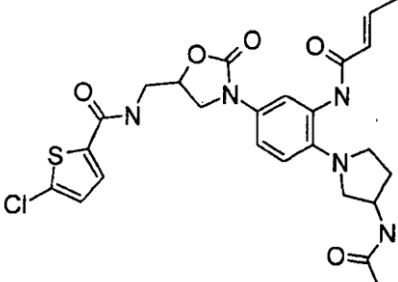
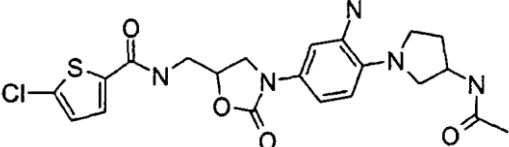
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8
238		4,4	75,3

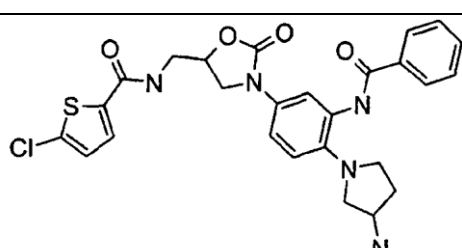
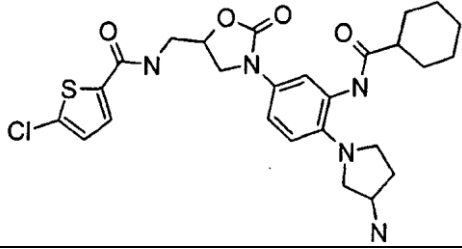
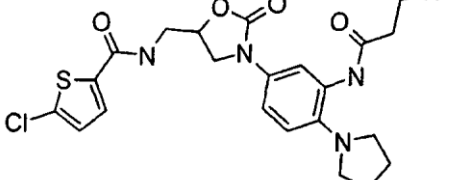
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2
245		4,86	62

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5

(continuación)

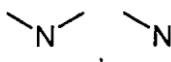
Ejemplo N°	Estructura	Tiempo de retención	HPLC [%]
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

5 Todos los productos de síntesis en soporte en fase sólida se caracterizaron mediante CL-EM. Para ello se usó el sistema de separación estándar siguiente: HP 1100 con detector UV (208 - 400 nm), 40 °C de temperatura del horno, columna Waters-Symmetry C18 (50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm), eluyente A: 99,9 % de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: 99,9 % de agua/ 0,1 % de ácido fórmico; gradiente:

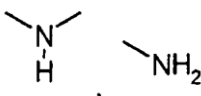
Tiempo	A: %	B: %	Caudal
0,00	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

La comprobación de las sustancias se realizó mediante un EM Micromass Quattro LCZ, ionización: ESI positivo/negativo. Las estructuras mencionadas anteriormente que contienen el resto o los restos

10



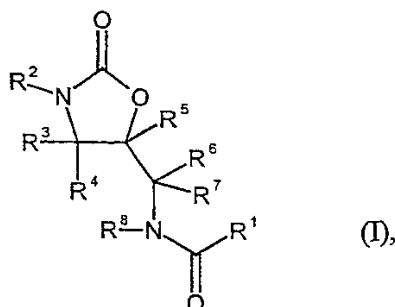
u -O, son siempre una función



u OH

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

5 R¹ representa tienilo (tienilo), que está sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; alquilo (C₁-C₈) y trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

D-M-A-,

10 en los que:

el resto "A" representa fenilo;

el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico de 4 a 9 miembros, que contiene hasta tres heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

15 el resto "M" representa -CH₂-, -SO₂- o representa un enlace covalente;

en los que

el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanóilo (C₁-C₆); hidroxialquil (C₁-C₄)-carbonilo; -COOR²⁷; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇),

20 pudiendo estar el alquilo (C₁-C₆) por su parte sustituido, dado el caso, con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanóilo (C₁-C₄), carbamoilo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,

25 y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta tres, preferentemente hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

30 R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄) o -COR³³,

en el que

R³³ significa alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilalquilo (C₁-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alcanóil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₈), que dado el caso puede estar sustituido con fenilo o acetilo, arilo (C₆-C₁₄), heteroarilo (C₅-C₁₀), trifluorometilo, tetrahidrofurano o butirolactona,

35

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, **caracterizados por que**

R¹ representa tiofeno (tienilo), que está sustituido una o más veces con halógeno; alquilo (C₁-C₈) o trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

5 A-,

D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

10 el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene hasta tres heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -CH₂- o representa un enlace covalente;

en los que

15 el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanóilo (C₁-C₆); -COOR²⁷; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇),

pudiendo estar el alquilo (C₁-C₆) sustituido por su parte, dado el caso, con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

20 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta tres, preferentemente hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

25 R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanóilo (C₁-C₄), aril (C₆-C₁₄)-carbonilo o heteroaril (C₅-C₁₀)-carbonilo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, **caracterizados por que**

30 R¹ representa tiofeno (tienilo), que está sustituido una o más veces con halógeno; alquilo (C₁-C₈) o trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

D-M-A-,

en los que:

35 el resto "A" representa fenilo;

el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene hasta dos heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa un enlace covalente;

en los que

40 el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanóilo (C₁-C₃); -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹,

alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo (C₁-C₄) sustituido por su parte, dado el caso, con un resto del grupo de ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

5 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

10 R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanolilo (C₁-C₃) o fenilcarbonilo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

15 4. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, **caracterizados por que**

R¹ representa 2-tiofeno, que está sustituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R² representa uno de los grupos siguientes:

A-,

20 D-M-A-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo;

25 el resto "D" representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno y, dado el caso, otro heteroátomo y/o heteromembro de cadena de la serie de S, SO, SO₂ y O; o hasta dos heteroátomos y/o heteromembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂ y O;

el resto "M" representa un enlace covalente;

en los que

30 el grupo "A" definido anteriormente, dado el caso, puede estar sustituido una o más veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanóilo (C₁-C₃); -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹, alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo (C₁-C₄) sustituido por su parte, dado el caso, con un resto del grupo de ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹ y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

35 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o si no ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

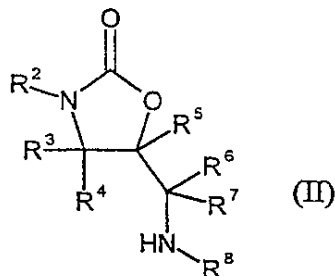
40 R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcanolilo (C₁-C₃) o fenilcarbonilo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

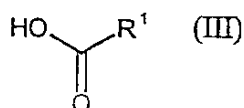
5. Procedimiento para la preparación de oxazolidinonas sustituidas según las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hacen reaccionar según una alternativa del procedimiento

[A] compuestos de fórmula general (II)



5 en la que

los restos R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados dado anteriormente, con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)

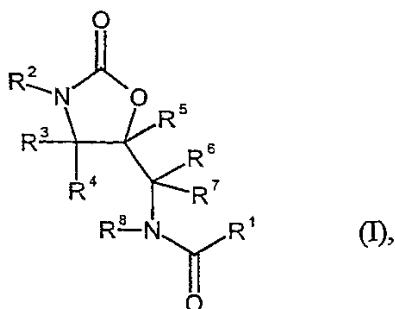


en la que

10 el resto R¹ tiene el significado dado en la reivindicación 1,

o si no con los correspondientes halogenuros de ácido carboxílico, preferentemente cloruros de ácido carboxílico, o si no con los correspondientes anhídridos de ácido carboxílico simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos anteriormente definidos de fórmula general (III)

15 en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un agente reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para dar compuestos de fórmula general (I)

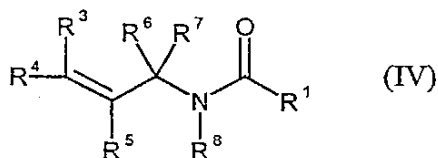


en la que

los restos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados dados en la reivindicación 1,

o si no según otra alternativa de procedimiento

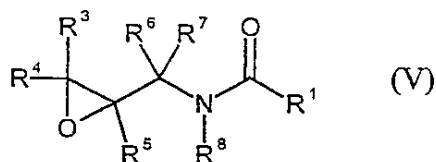
20 [B] compuestos de fórmula general (IV)



en la que

los restos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados dados en la reivindicación 1,

con un agente de oxidación selectivo adecuado en un disolvente inerte se convierten en el epóxido correspondiente de fórmula general (V)



5

en la que

los restos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados dados en la reivindicación 1,

y mediante reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

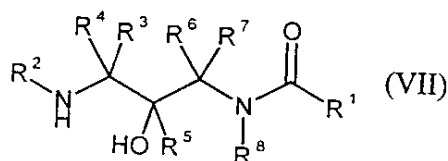
10



en la que

el resto R^2 tiene el significado dado en la reivindicación 1,

se preparan en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



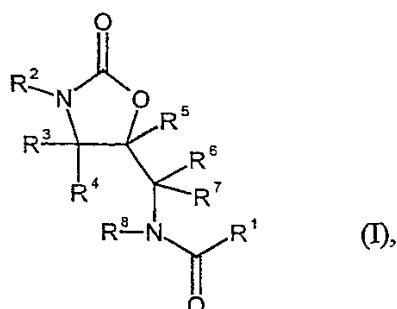
15

en la que

los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados dados en la reivindicación 1,

y

a continuación se ciclan en disolvente inerte en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno, como por ejemplo carbonildiimidazol (CDI), para dar los compuestos de fórmula general (I)



20

en la que

los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados dados en la reivindicación 1,

pudiendo añadirse tanto para la alternativa de procedimiento [A] como también para la alternativa de procedimiento [B], en el caso en que R^2 contenga un resto hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con uno o varios heteroátomos iguales o distintos del grupo de N y S, una oxidación con un agente de oxidación selectivo para dar los correspondientes sulfona, sulfóxido o N-óxido

25

y/o

pudiendo añadirse tanto para la alternativa de procedimiento [A] como también para la alternativa de procedimiento [B], en el caso de que el compuesto preparado de esta manera presente un grupo ciano en la molécula, una amidinación de este grupo ciano con los procedimientos convencionales

5 y/o

pudiendo añadirse tanto para la alternativa de procedimiento [A] como también para la alternativa de procedimiento [B], en el caso en el que el compuesto preparado de este modo presente un grupo de protección de amino BOC en la molécula, una disociación de este grupo de protección de amino BOC con los procedimientos habituales

y/o

10 pudiendo añadirse tanto para la alternativa de procedimiento [A] como también para la alternativa de procedimiento [B], en el caso en el que el compuesto preparado de este modo presente un resto de anilina o de bencilamina en la molécula, una reacción de este grupo amino con reactivos diferentes tales como ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, isocianatos, cloruros de ácidos sulfónicos o halogenuros de alquilo para dar los derivados correspondientes

15 y/o

pudiendo añadirse tanto para la alternativa de procedimiento [A] como también para la alternativa de procedimiento [B], en el caso en el que el compuesto preparado de este modo presente un anillo de fenilo en la molécula, una reacción con ácido clorosulfónico y posterior reacción con aminas para dar las sulfonamidas correspondientes.

20 6. Medicamento que contiene al menos un compuesto tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, así como uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacológicamente aceptables.

25 7. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos o de composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, especialmente de infarto cardíaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

8. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos o de composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

30 9. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos o de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

10. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos o de composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades como aterosclerosis, artritis, enfermedad de Alzheimer y cáncer.

35 11. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos o de composiciones farmacéuticas para la inhibición del factor Xa.

12. Procedimiento para impedir la coagulación de sangre *in vitro*, en particular en sangre conservada o muestras biológicas que contienen el factor Xa, **caracterizado por que** se añaden compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4.

40 13. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para impedir la coagulación de sangre *ex vivo*.

14. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 4 para impedir la coagulación de sangre *ex vivo* en muestras biológicas que contienen el factor de coagulación de la sangre Xa.