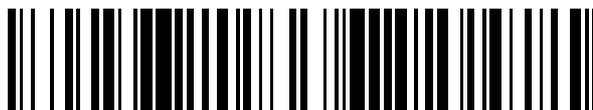


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 755**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 487/04 (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: **05.06.2009 E 09773651 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2307407**

54 Título: **Inhibidores de FXa con amidoxima cíclica o amidrazona cíclica como subunidad P4, procedimientos para sus preparaciones, y composiciones farmacéuticas y derivados de los mismos**

30 Prioridad:

03.07.2008 KR 20080064178

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

15.04.2016

73 Titular/es:

**LEGOCHEM BIOSCIENCE LTD. (100.0%)
461-58 Jeonmin-dong Yuseong-gu
Daejeon 305-811, KR**

72 Inventor/es:

**SONG, HO YOUNG;
CHO, YOUNG LAG;
LEE, DAE YON;
PARK, HEE SOCK;
BAEK, SUNG YOON;
CHAE, SANG EUN;
JO, SANG HUI;
KIM, YEON OK;
LEE, HYANG SOOK;
PARK, JU HYUN;
PARK, TAE KYO;
WOO, SUNG HO y
KIM, YONG ZU**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 566 755 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).

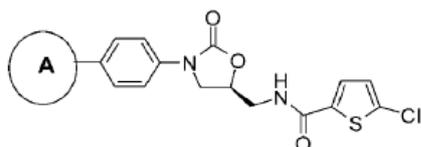
DESCRIPCIÓN

Inhibidores de FXa con amidoxima cíclica o amidrazona cíclica como subunidad P4, procedimientos para sus preparaciones, y composiciones farmacéuticas y derivados de los mismos

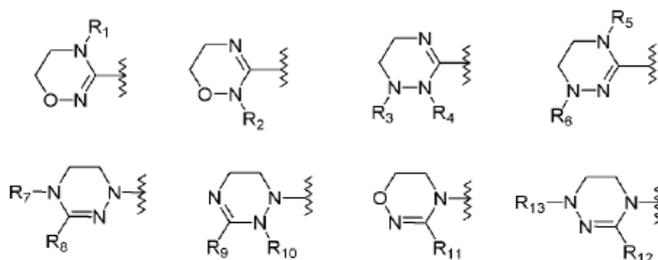
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de oxazolidinona novedosos con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos de preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

[Fórmula I]



10 en la que,
el anillo A es un residuo seleccionado del grupo que consiste en las siguientes estructuras;



15 El efecto antitrombótico y anticoagulante de los derivados de oxazolidinona novedosos con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica de la presente invención representados por la fórmula I se atribuye a la inhibición de la proteasa coagulante activa conocida como factor Xa u otras serina proteasas activas tales como factor VIIa, factor IXa o trombina.

Técnica anterior

20 Los factores de coagulación de la sangre se distribuyen en el plasma, funcionando diversos tipos de factores, desde el factor de coagulación 1 hasta el factor de coagulación 13, a modo de cascada para dar como resultado la coagulación de la sangre. En la figura 1 se muestra el mecanismo en el que participan factores de coagulación de la sangre individuales en la coagulación de la sangre.

25 Tal como se muestra en la figura 1, la coagulación de la sangre se logra mediante una serie de reacciones que son muy sofisticadas y complicadas. En general, se activan precursores inactivados mediante factores de coagulación de la sangre activos específicos (indicados mediante "a" adjunto al final del factor de coagulación). Después, se activan los siguientes factores de coagulación de la sangre. La mayoría de estos factores de coagulación de la sangre activados son enzimas de la familia de serina proteasa. Se adhieren sobre la superficie de plaquetas activadas en el sitio de la herida y activan factores de coagulación de la sangre de manera gradual y finalmente producen un coágulo de fibrina, conduciendo a la hemostasia.

30 La trombina es un factor de coagulación multifuncional que está implicado en las fases finales de las cascadas de coagulación. La protrombina, el precursor de la trombina, se activa mediante un complejo protrombinasa compuesto por el factor Va, el factor Xa, Ca⁺⁺ y fosfolípidos (PL) para producir trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina. Las fibrinas generadas cubren las plaquetas agregadas para inducir la coagulación de la sangre. Finalmente, las fibrinas se reticulan mediante el factor XIIIa para producir un coágulo de fibrina estable.

35 Para producir el complejo protrombinasa, el factor X tiene que activarse para dar factor Xa, lo cual está mediado principalmente por el complejo Xasa. El factor VIIIa, el factor IXa, el Ca⁺⁺ y los fosfolípidos (PL) generados mediante ruta intrínseca o el factor VIIa, el factor tisular (TF) y el Ca⁺⁺ generados mediante ruta extrínseca funcionan como complejo Xasa.

40 La trombina también activa el factor V y el factor VIII. Cuando se sobreproduce trombina, el propio vaso sanguíneo puede coagularse. Para evitar la coagulación, la trombina desencadena la acción de inhibición de la coagulación de la sangre. Es decir, la trombina se une a trombomodulina para activar la proteína C. La proteína C activada (APC),

complejada con proteína S, inactiva el factor Va y el factor VIIIa.

De hecho, el propio factor Xa es una serina proteasa, y está implicado en el complicado proceso de coagulación de la sangre. El factor Xa, como miembro esencial del complejo protrombinasa, actúa como catalizador para la conversión de protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina y los monómeros de fibrina así generados están implicados en la generación y la estabilización del trombo. Por tanto, la sobreproducción o producción inapropiada de trombina puede dar como resultado tromboembolia. Por tanto, la inhibición de la propia trombina o la generación de trombina puede dar como resultado la reducción de la producción de fibrina implicada en la formación de trombos, conduciendo a la prevención de tromboembolia.

En resumen, la inhibición del factor Xa da como resultado la inhibición de la producción de trombina, mediante lo cual puede prevenirse o aliviarse la tromboembolia. El compuesto representado por la fórmula I en la presente invención y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede inhibir el factor Xa, lo cual eventualmente, según la lógica anterior, conduce a la prevención de enfermedades tromboembólicas (IM, accidente cerebrovascular, EP, etc.).

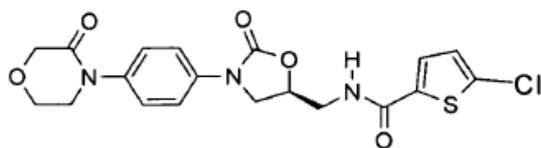
Entre los compuestos conocidos como inhibidores del factor Xa, la antistasina (ATS) y el péptido anticoagulante de la garrapata (TAP) son inhibidores proteicos representativos. La ATS (compuesta por 119 aminoácidos) es un péptido natural aislado de la sanguijuela, que tiene un valor de K_i de 0,05 nM frente al factor Xa. El TAP también es un péptido aislado de la garrapata que está compuesto por 60 aminoácidos y tiene un valor de K_i de 0,5 nM frente al factor Xa. Sin embargo, estos inhibidores tienen un uso clínico limitado; sólo la heparina o sus análogos polisacáridos sulfatados están en uso clínico con cierta limitación.

Se desarrolló un compuesto de bajo peso molecular como inhibidor de la coagulación de la sangre, particularmente el inhibidor del factor Xa que se describe en el documento WO9529189. Mientras tanto, el documento WO9933800 describe que el inhibidor del factor Xa tiene restos indol. Además, se han descubierto diversos inhibidores del factor Xa y están en proceso de desarrollo. Por ejemplo, un compuesto heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno (documento WO2004058743), derivados de imidazol (documento WO2004050636), derivados de pirazol (documento WO2004056815), derivados de indol-2-carboxamida (documento WO2003044014), derivados de oxibenzamida (documento WO2002051831), derivados de guanidina/amidina (documento WO2002046159), derivados de pirazinona/piridinona aminobicíclicos (documento WO2004002405), etc.

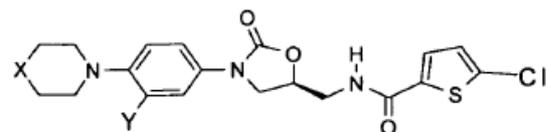
Para ser clínicamente útiles como inhibidores de FXa, estas moléculas deben tener un alto efecto antitrombótico, alta estabilidad tanto en plasma como en hígado, selectividad apropiada frente a otras serina proteasas relacionadas (trombina, tripsina, catepsina G, etc.), baja toxicidad y biodisponibilidad satisfactoria.

El compuesto más avanzado que tiene oxazolidinona, similar al de la presente invención, es rivaroxabán (fórmula A), que ahora está en evaluación clínica en fase III. En el documento WO 01/47919 se describen algunos derivados de oxazolidinona representados por la fórmula 2. Sin embargo, se notifica que algunos de estos compuestos tienen solubilidad limitada; un ejemplo específico del problema es rivaroxabán. La solubilidad de rivaroxabán es de tan sólo 8 mg/l. La escasa solubilidad puede dar lugar a muchas limitaciones prácticas incluyendo variabilidad y disolución lenta. Estos problemas pueden evitarse introduciendo un resto altamente soluble.

[Fórmula A]



[Fórmula B]



X = CH₂, O, S, N-R

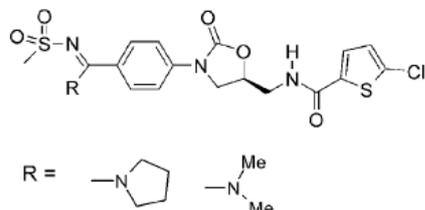
Y = -NCOR'

El documento WO 2004/83174 describe el uso de derivados de pirazol incluyendo apixabán. Algunos de estos inhibidores son derivados de sulfonilamidina y amidina cíclica representados por la fórmula C.

Sin embargo, no hay ningún precedente similar a la presente invención que describa la introducción específica de

amidoxima cíclica o amidrazona cíclica en un armazón de oxazolidinona como inhibidores del factor Xa. De hecho, se conoce poco sobre la comprobación de amidoxima cíclica o amidrazona cíclica en el diseño de fármacos.

[Fórmula C]



5 La principal tendencia de estudios recientes sobre el inhibidor de trombina y FXa es la implementación de funciones amidina. La función amidina, el denominado grupo P1, está diseñada para unirse a Asp¹⁸⁹ ubicado en la parte inferior del bolsillo S1. Tanto FXa como trombina reconocen el residuo de arginina en el sustrato natural como sitio P1. El grupo amidina (incluyendo derivados de guanidina) que sustituye a la guanidina en la arginina es altamente hidrófilo. Por tanto, los inhibidores con función amidina generalmente no se absorben bien, e incluso si se absorben, se aclaran demasiado rápido debido a la alta polaridad intrínseca de la amidina (Drugs of the Future, 1999, 24(7), 771).

15 La propia amidina tiene un carácter fuertemente básico (PKa: aproximadamente 12,5). Debido a una carga positiva forman en condiciones fisiológicas, el inhibidor de amidina muestra generalmente mala absorción. Por tanto, es necesario cambiarlo por alternativas menos básicas. Ejemplos representativos de estas son derivado de piridina, amidrazona, amina cíclica, derivado de alquilamina, aminobencisoxazol, etc. (documento US 6958356). También hay enfoques fundamentalmente diferentes para evitar estos problemas, incluyendo amidoximas. La amidoxima se sintetiza fácilmente añadiendo un grupo hidroxilo a una estructura de amidina, que es un profármaco, basándose en que el enlace N-O débil se reduce fácilmente para dar una amidina *in vivo*. Este enfoque aprovecha que el PKa de la amidoxima es notablemente inferior (8-9) al de la amidina. Ximelagatrán es otro ejemplo del mismo tipo de profármaco. Esta tendencia se observa no sólo en el estudio del inhibidor de FXa sino también en el estudio del inhibidor de trombina. Sin embargo, la mayoría de estos intentos han resultado no ser tan buenos como se esperaba. Como tercera clase de intento, se introducen grupos P1 neutros. Al contrario que otras clases de fármacos, los inhibidores de FXa y trombina tienden a mostrar buena eficacia cuando están a altas concentraciones en sangre. Además, la concentración de fármaco libre, no unido a proteínas séricas en sangre, es muy importante. En el caso del inhibidor de grupo P1 neutro, la unión a proteínas tiende a ser alta, dando como resultado una eficacia peor de lo esperado.

30 Para superar estos problemas, los presentes inventores introdujeron un grupo relativamente polar en otras posiciones distintas del sitio P1, con un grupo neutro fijado en el sitio P1. Siguiendo la misma lógica, se incluyen algunos otros factores importantes para mejorar el efecto farmacéutico, que son los siguientes: 1) Mejora sustancial de la solubilidad en agua; 2) baja unión a proteínas plasmáticas; cuando la concentración libre del fármaco es alta, la eficacia en el ensayo de TP también aumenta aunque la afinidad de unión a FXa se vea algo comprometida.

35 El sitio seleccionado para la introducción del grupo polar en esta invención es el subsitio P4 del inhibidor, y la lógica tras la selección es la siguiente. El sitio S4 de FXa tiene un sitio de unión en forma de U, rodeado por tres caras con Tyr⁹⁹, Phe¹⁷⁴ y Trp²¹⁵. El sitio de unión está compuesto únicamente por cadenas laterales de aminoácido aromático, lo cual es diferente de trombina rodeada por Leu⁹⁹, Ile¹⁷⁴ y Trp²¹⁵. La diferencia se aprovecha en el diseño de fármacos.

40 El bolsillo S4 de FXa tiene buena interacción con un residuo catiónico, lo cual se denomina generalmente "interacción con catión π ". De hecho, algunos inhibidores se diseñan y sintetizan para tener una carga positiva en sitios P4. En esta invención, se introduce amidrazona o amidoxima cíclica en el sitio P4, con el fin de mejorar la solubilidad en agua y aumentar el efecto del fármaco reduciendo la unión a proteínas, tal como se mencionó anteriormente. El motivo para la selección de forma cíclica es que los inventores creen que la absorción puede mejorarse reduciendo el número de enlaces NH que generalmente muestran un efecto negativo sobre la absorción. Según recientes estudios, resulta más ventajoso que un fármaco tenga menos donadores de enlaces de hidrógeno (HBD) que aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA). Según la regla de Lipinski, posiblemente se aceptan hasta 10 HBA pero los HBD se limitan únicamente a hasta 5 (Adv. Drug Delivery Rev., 2001, 46, 3-26) y particularmente en el caso de un nuevo fármaco, el número de HBD promedio es de aproximadamente 2, lo que sugiere que HBD está restringido más estrictamente (J. Med. Chem. 2004, 47, 6338-48). El propio grupo amidoxima o amidrazona tiene carácter básico, lo cual permite separación-purificación-almacenamiento más fáciles como forma de sal y, como resultado, se espera que aumente la solubilidad en agua.

50 En resumen, se introdujo amidoxima o amidrazona en el sitio P4. Para reducir el número de HBD, se usó la forma cíclica de la función para preparar más inhibidores de tipo fármaco.

De hecho, se confirmó que los compuestos de fórmula I de la presente invención tienen las ventajas mencionadas anteriormente. Se presentan la solubilidad en agua y el nivel de unión a proteínas, junto con el valor de 2x TP y Ki.

Divulgación de la invención

Problema técnico

5 Los presentes inventores sintetizaron derivados de oxazolidinona novedosos con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica que tienen propiedades útiles, que pueden aplicarse a preparaciones de formulaciones farmacéuticas. Particularmente, los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica demuestran efecto inhibidor de FXa, de modo que pueden usarse para tratar o prevenir trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, apoplejía, angina de pecho, estenosis recurrente tras angioplastia, y tromboembolia tal como claudicación intermitente. Además, los derivados de oxazolidinona con la amidoxima cíclica o amidrazona cíclica según la presente invención pueden servir como inhibidor frente a factor VIIa, factor IXa y trombina que son factores coagulantes en la cascada de coagulación de la sangre.

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados de oxazolidinona novedosos con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica que muestren propiedad de inhibición del factor Xa o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para anticoagulación que comprenda derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo.

20 También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo para su uso en el tratamiento o la prevención de trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamación, accidente cerebrovascular, angina de pecho, reestenosis, claudicación intermitente, flebotrombosis, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia miocárdica o tromboembolia.

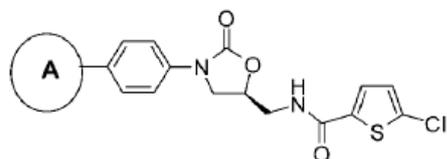
25 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o el tratamiento de prevención de arteriopatía coronaria, arteriopatía cerebral y arteriopatía periférica, tratadas conjuntamente de manera característica con derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un agente trombolítico.

30 También es un objeto de la presente invención proporcionar derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como anticoagulante para conservar sangre, plasma o hemoderivados *in vitro*.

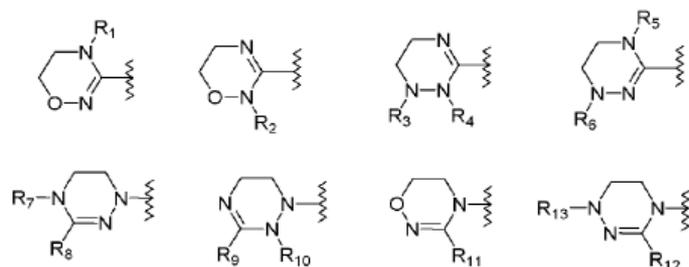
Solución técnica

La presente invención se refiere a derivados de oxazolidinona novedosos con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos de preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

35 [Fórmula I]



en la que, el anillo A es un residuo seleccionado del grupo que consiste en las siguientes estructuras;



de R1 a R12 son independientemente H, alquilo (C1-C7), cicloalquilo (C3-C7), arilo (C6-C12) o heteroarilo (C4-C12) que

contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, R_3 y R_4 forman un anillo conectándose con alquileo (C_3-C_5), el átomo de carbono del alquileo puede estar sustituido con carbonilo, y el alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo de R_1 a R_{12} puede estar sustituido con uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_7), haloalquilo (C_1-C_7), alcoxilo (C_1-C_7) y halógeno;

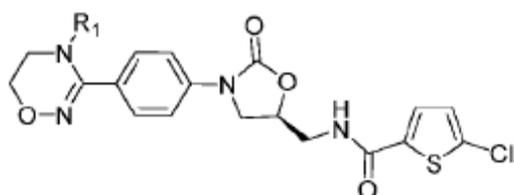
- 5 R_{13} es H, alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), formilo, alquilcarbonilo (C_1-C_7), alcoxicarbonilo (C_1-C_7) o arilo (C_6-C_{12}).

El arilo en esta invención es un radical orgánico derivado de hidrocarburo aromático eliminando un H, en el que cada anillo de un sistema de anillos individuales o condensados contiene 6-12, preferiblemente 6-10 átomos de ciclo. Específicamente, incluye fenilo, naftilo, bifenilo e indenilo, pero no siempre se limita a los mismos.

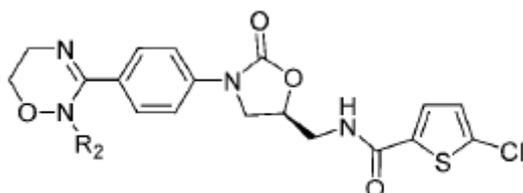
- 10 El heteroarilo en esta invención indica un grupo arilo que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, como átomos estructurales del anillo aromático y los átomos estructurales del anillo aromático restantes son C, lo cual se muestra a modo de ejemplo mediante heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y heteroarilo policíclico condensado con uno o más anillos de benceno que pueden estar parcialmente saturados.

Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica de la presente invención se seleccionan de las siguientes fórmula II a fórmula XI.

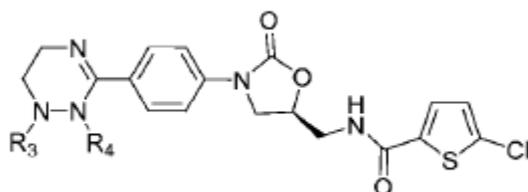
- 15 [Fórmula II]



- [Fórmula III]

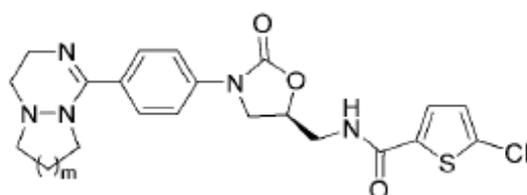


- [Fórmula IV]

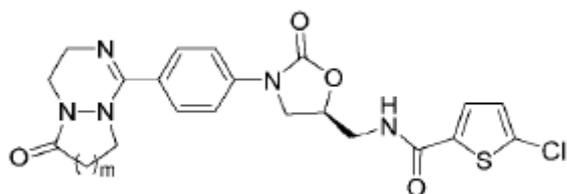


20

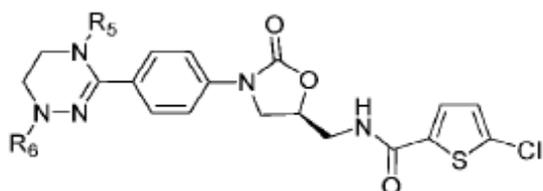
- [Fórmula V]



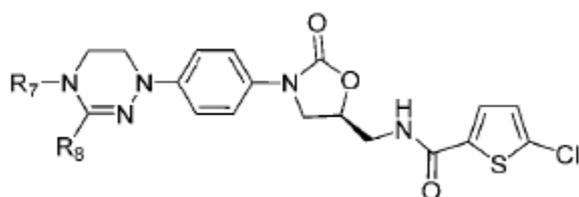
- [Fórmula VI]



[Fórmula VII]

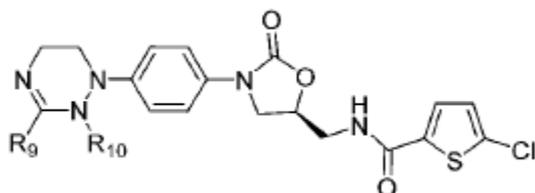


[Fórmula VIII]

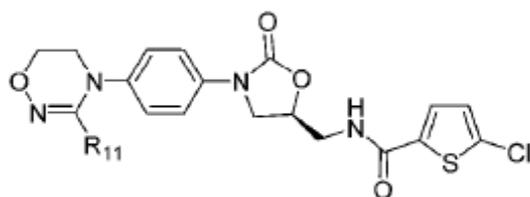


5

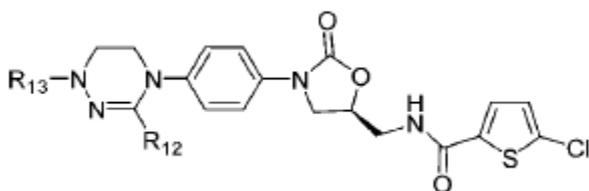
[Fórmula IX]



[Fórmula X]



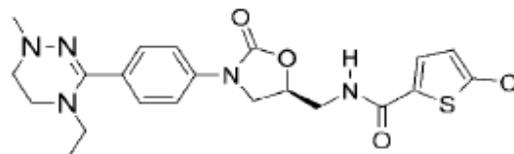
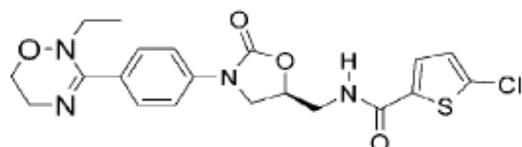
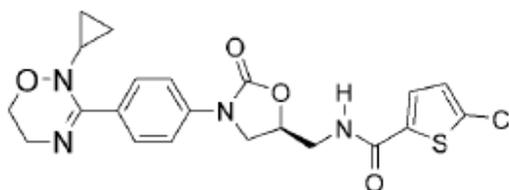
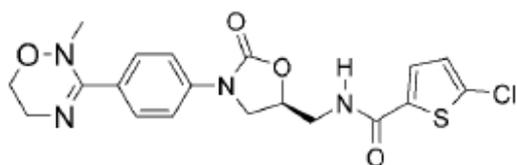
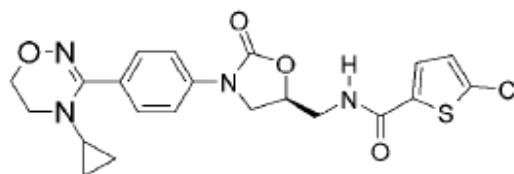
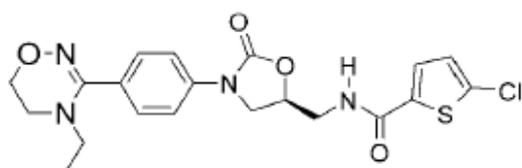
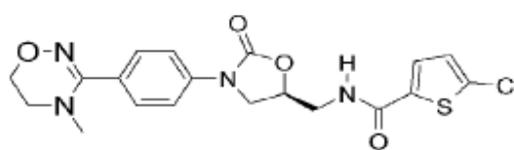
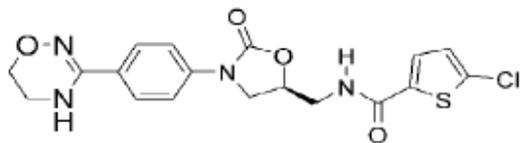
10 [Fórmula XI]

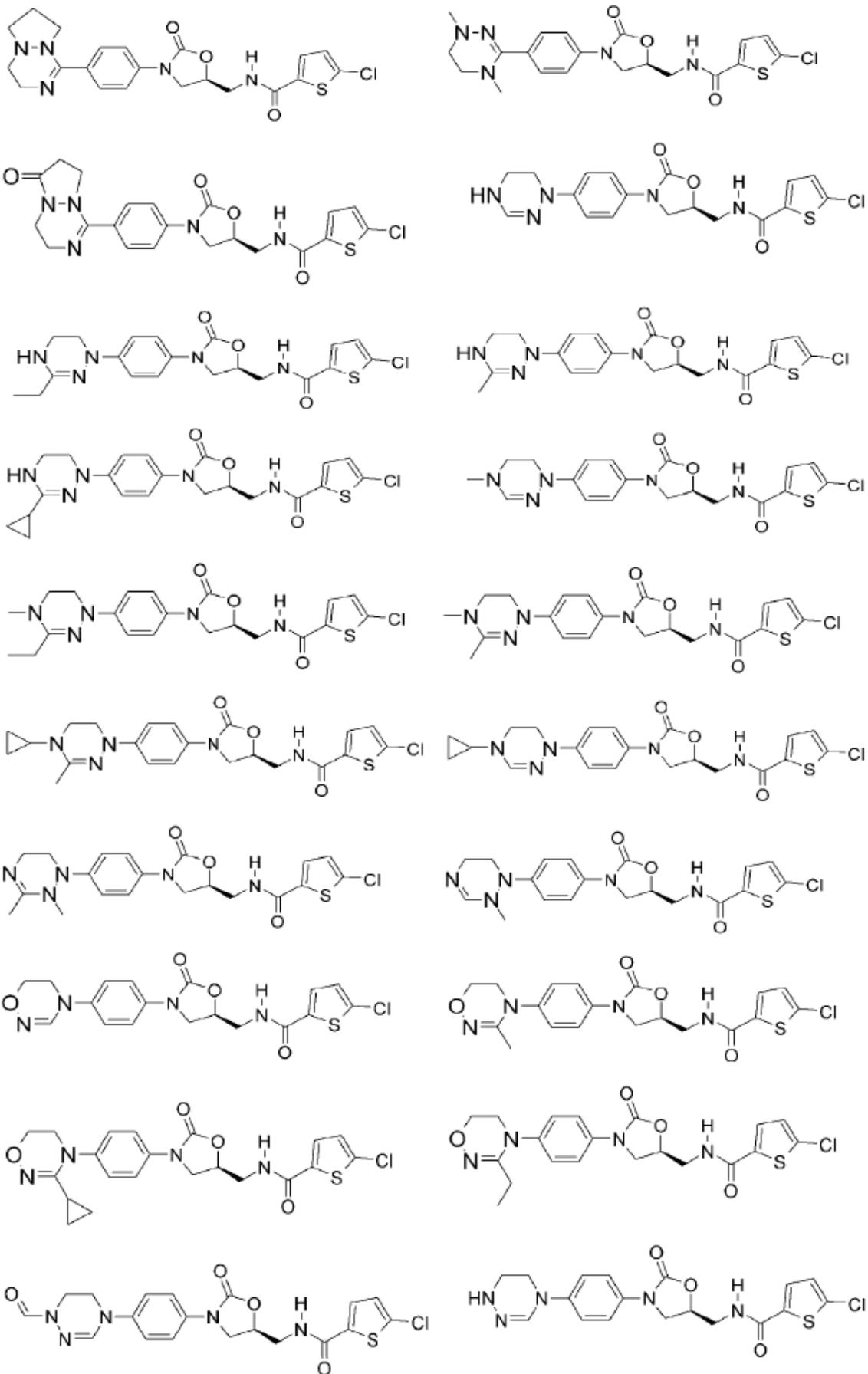


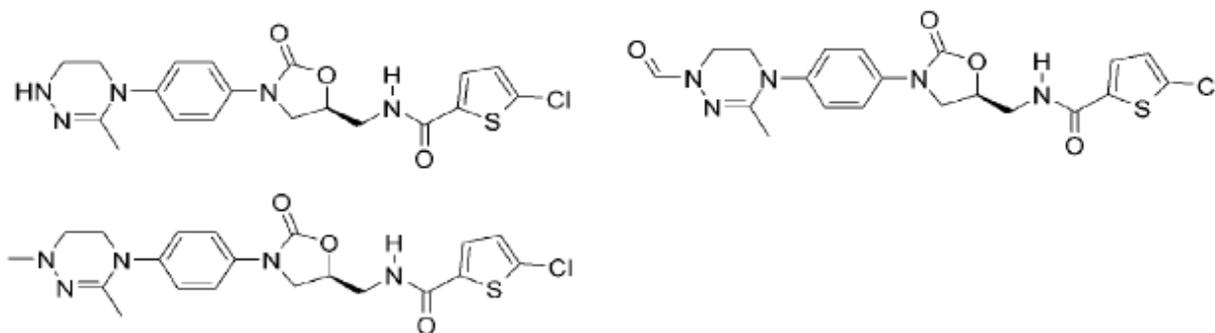
15 Como ejemplo de los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica de la presente invención, en la fórmula II a fórmula XI anteriores, de R₁ a R₁₂ son independientemente H, metilo, etilo, n-propilo, i-

propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R_{13} es H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, formilo o acetilo; y m es un número entero de 1.

5 Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica de la presente invención pueden mostrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes compuestos, pero no siempre se limitan a los mismos.



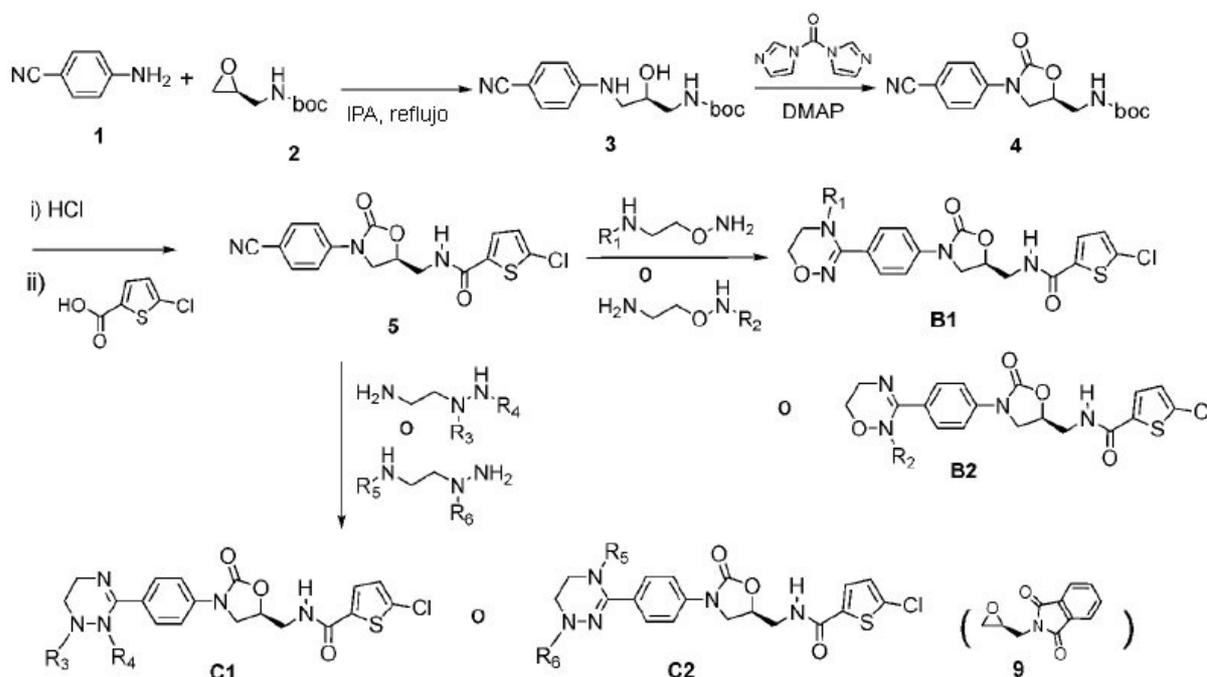




En esta invención, los métodos de preparación para derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I se muestran a modo de ejemplo mediante el esquema de reacción 1 al esquema de reacción 5. Sin embargo, el siguiente método no puede limitar el método de preparación para derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención y los expertos en la técnica entienden fácilmente que se permite la modificación del siguiente método y también se incluye en los criterios de la presente invención. A menos que se mencione lo contrario, los sustituyentes en los esquemas de reacción son tal como se definieron en la fórmula I.

Tal como se muestra en el esquema de reacción 1 al esquema de reacción 5, el método de preparación para derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I se modifica según la estructura del compuesto cíclico A en la fórmula I. En primer lugar, se sintetizaron compuestos de amidoxima cíclica como compuestos B1 y B2 del esquema de reacción 1 y compuesto E del esquema de reacción 4. También se sintetizaron compuestos de amidrazona cíclica como compuestos C1 y C2 del esquema de reacción 1, compuesto D1 del esquema de reacción 2 y compuesto F del esquema de reacción 5.

[Esquema de reacción 1]



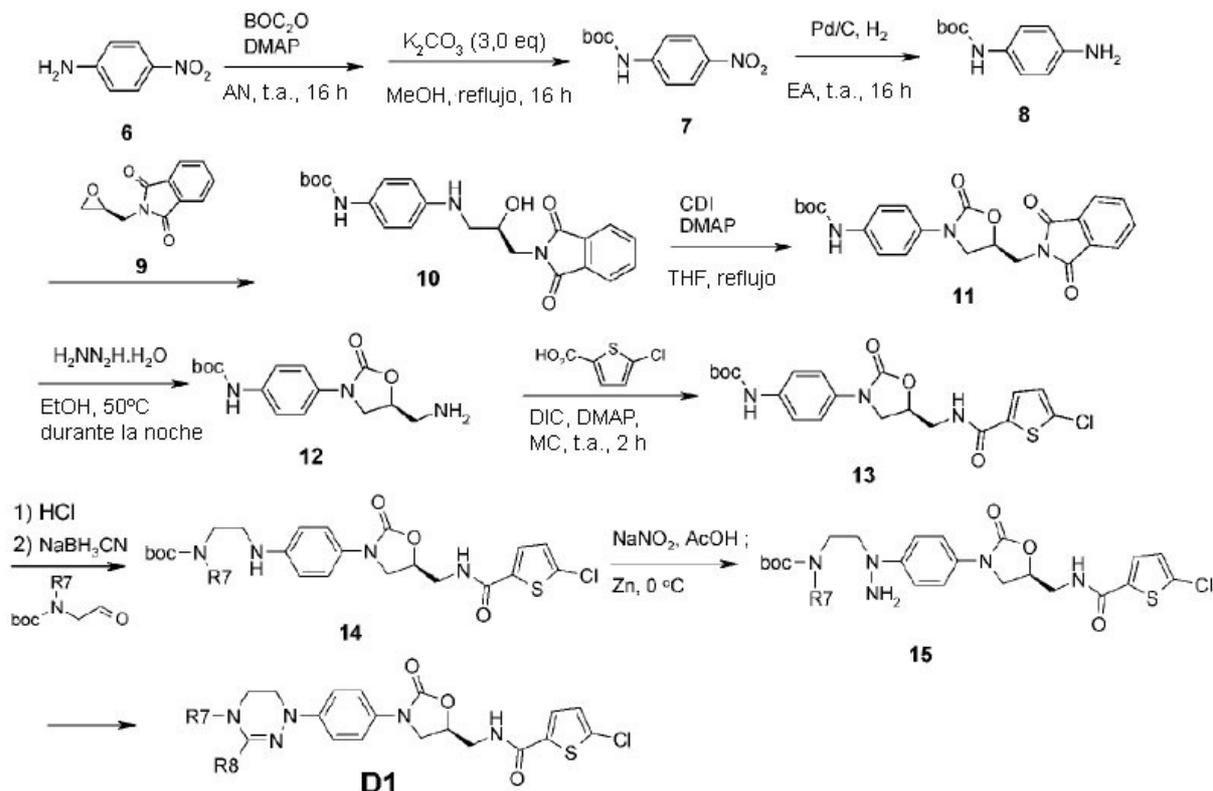
Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, se realizó la síntesis de compuestos de amidoxima cíclica B1 y B2 de fórmula I y compuestos de amidrazona cíclica C1 y C2 haciendo reaccionar 4-cianoanilina (1) y 2-(((S)-oxiran-2-yl)methyl)terc-butiloxicarbonilo (2) para dar el compuesto 3. Después, se sintetizó el compuesto cíclico de oxazolidinona 4 usando 1,1-carbonildiimidazol y DMAP, que se trató con HCl para eliminar el grupo de protección boc. Se realizó la condensación con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, seguido por tratamiento con HCl. Finalmente, se hizo reaccionar el reactante con compuesto de diamina para dar compuestos de amidoxima cíclica B1 y B2 de fórmula I y compuestos de amidrazona cíclica C1 y C2.

En la síntesis del compuesto 3, puede producirse compuesto de amina protegido mediante ftalimida usando 2-(((S)-oxiran-2-yl)methyl)isindolin-1,3-diona (9) del esquema de reacción 2 en lugar de 2-(((S)-oxiran-2-yl)methyl)terc-

butiloxicarbonilo (2), de manera similar al procedimiento del esquema de reacción 2. En el esquema de reacción 1, se describe el procedimiento usando 2-(((S)-oxiran-2-il)metil)terc-butiloxicarbonilo (2) y en el esquema de reacción 2, se describe el procedimiento usando 2-(((S)-oxiran-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (9).

5 Pueden dividirse los compuestos de amidrazona cíclica D1 y D2 de fórmula I por la ubicación del doble enlace y se sintetizan mediante el esquema de reacción 2 y el esquema de reacción 3.

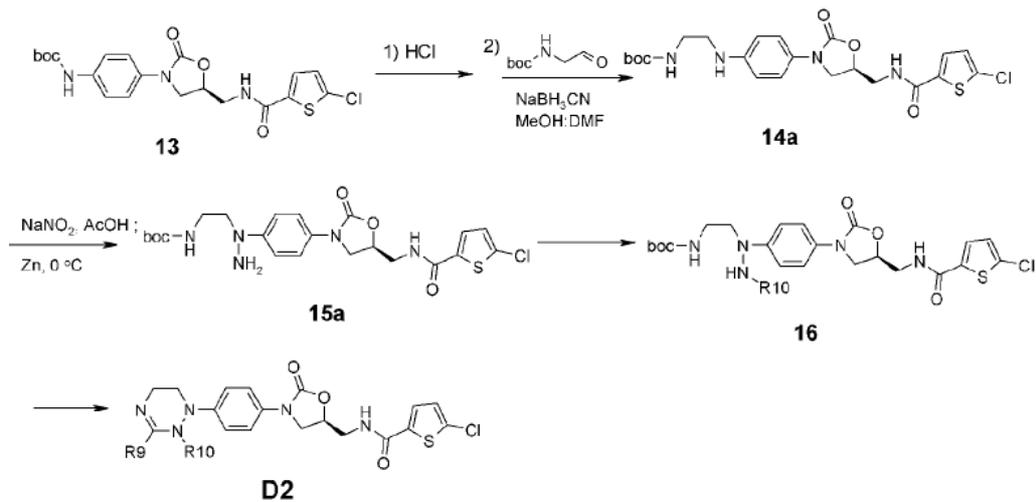
[Esquema de reacción 2]



10 En primer lugar, se protegió 4-nitroanilina (6) con grupo boc, seguido por hidrogenación usando catalizador de paladio. Después, se sintetizó el compuesto de aminoalcohol 10 usando 2-(((S)-oxiran-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (9). Se preparó el anillo de oxazolidinona usando carbonildiimidazol para dar el compuesto 11. Se eliminó el grupo de protección ftalimida mediante hidrazina, seguido por condensación con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico para dar el compuesto 13. Se trató el compuesto 13 con HCl para eliminar el grupo de protección boc, seguido por reacción con amina protegida con boc para dar el compuesto 14. Se introdujo el grupo nitroso usando NaNO₂, seguido por reducción con Zn para dar el compuesto de hidrazina 15. Se hizo reaccionar el compuesto 15 con orto-formiato para dar el compuesto de amidrazona cíclica D1.

Se sintetizó otro compuesto de amidrazona cíclica D2 mediante el esquema de reacción 3.

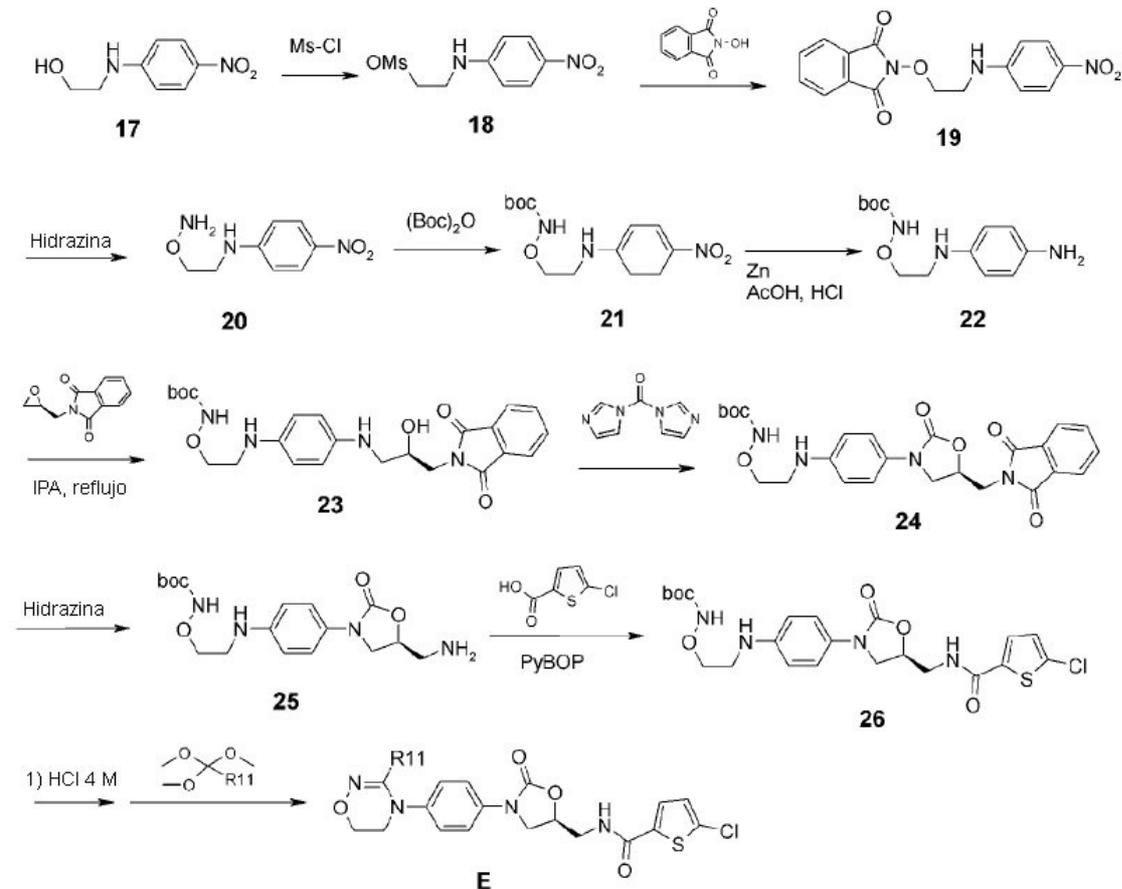
[Esquema de reacción 3]



A partir del compuesto 14 mostrado en el esquema de reacción 2, se sintetizó el compuesto 14a en el que R_7 era H, al que se le introdujo un grupo amino (15a) y después se introdujo un grupo alquilo de manera gradual (16). Se indujo la ciclación usando orto-formiato para dar el compuesto de amidrazona cíclica D2.

5 Se sintetizó el compuesto de amidoxima cíclica E de fórmula I mediante el esquema de reacción 4.

[Fórmula de reacción 4]

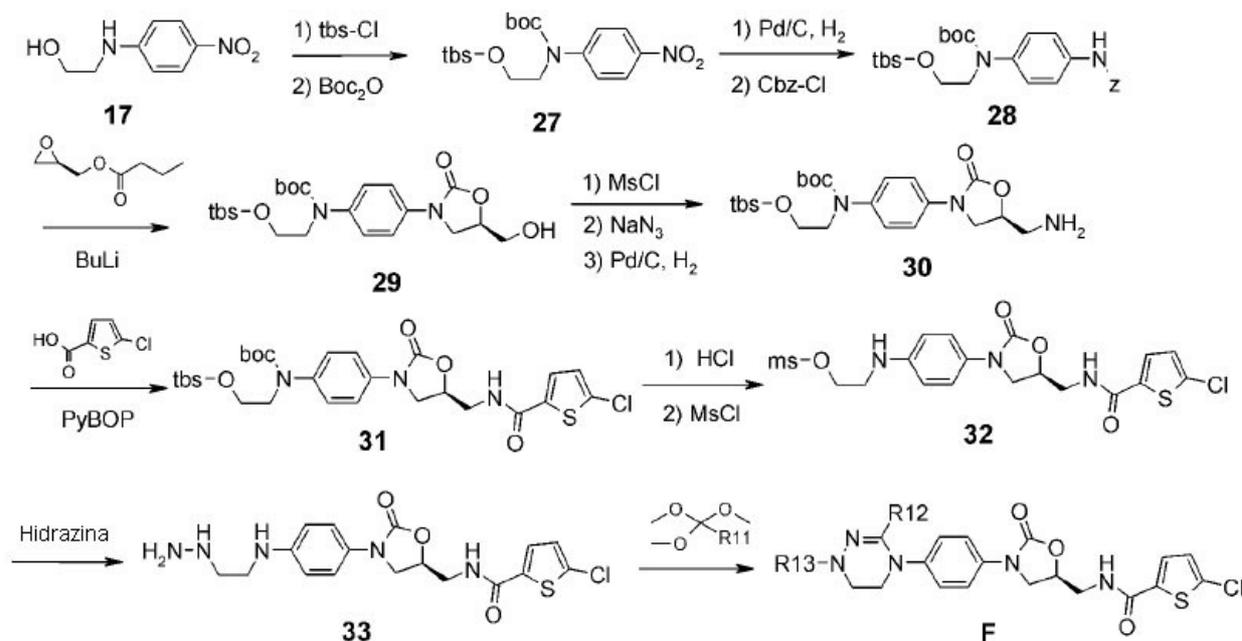


10 Se hizo reaccionar el compuesto 17 producido a partir de 4-fluoronitrobenzeno con cloruro de metanosulfonilo para dar el compuesto 18, seguido por reacción con hidroxifthalimida para dar el compuesto 19. Se eliminó el grupo de protección ftalimida mediante hidrazina, pero se usó el grupo boc en su lugar para la protección, dando como resultado el compuesto 21. Se redujo el grupo nitro del compuesto 21 usando Zn para dar el compuesto 22, seguido por reacción con 2-(((S)-oxiran-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (9) mediante el procedimiento mostrado en el esquema

de reacción 2 para dar el compuesto 26. Se trató el compuesto 26 con HCl, seguido por reacción con orto-éster para dar el compuesto E.

Se sintetizó el compuesto de amidrazona cíclica F de fórmula I mediante el esquema de reacción 5.

[Esquema de reacción 5]



5

Se protegió el compuesto 17 producido a partir de 4-fluoronitrobenzoceno con el grupo tbs (terc-butildimetilsililo) y después se protegió la región de amina con boc, dando como resultado el compuesto 27. Se preparó la amina usando catalizador de paladio, que se hizo reaccionar con Cbz-Cl para dar el compuesto 28. Se hizo reaccionar el compuesto 28 con butilato de glicidilo para dar el compuesto 29. Se sustituyó el grupo alcohol por amina para dar el compuesto 30. Se hizo reaccionar este compuesto con ácido clorotiofencarboxílico para dar el compuesto 31, seguido por reacción con cloruro de metanosulfonilo. Se trató el reactante con hidrazina para dar el compuesto 33. Se hizo reaccionar el compuesto 33 con orto-éster para dar el compuesto F.

10

Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención pueden usarse como principio farmacéuticamente activo para la prevención y el tratamiento, en particular, de trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, apoplejía, angina de pecho, estenosis recurrente tras angioplastia, claudicación intermitente, flebotrombosis, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia miocárdica, angina de pecho inestable basada en trombosis y tromboembolia tal como crisis en un medicamento.

15

Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedad aterosclerótica incluyendo arteriopatía coronaria, arteriopatía cerebral o arteriopatía periférica. Para tratar el infarto de miocardio, los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica pueden usarse conjuntamente con un agente trombolítico (por ejemplo, alteplasa, tenecteplasa, etc.). Dichos compuestos también pueden usarse para la prevención de reoclusión tras trombólisis, angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) y derivación arterial coronaria.

20

25

Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para la prevención de nueva formación de trombos tras la cirugía. También pueden usarse como anticoagulante en relación con órgano artificial o hemodiálisis. Dicho compuesto puede usarse para lavar el catéter y el dispositivo de asistencia médico usado *in vivo*. Además, también puede usarse como composición anticoagulante para el almacenamiento *ex vivo* de sangre, plasma y otros tipos de hemoderivados. Dichos compuestos de la presente invención también son eficaces en el tratamiento de enfermedad relacionada con la coagulación de la sangre o enfermedad que provoca una lesión secundaria tal como cáncer (incluyendo cáncer metastásico), enfermedad inflamatoria incluyendo artritis y diabetes.

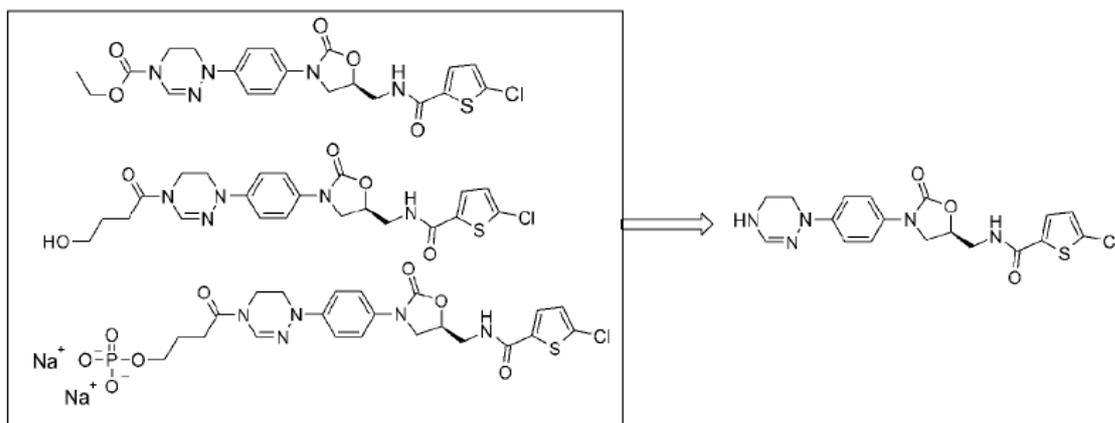
30

Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En cuanto a las sales farmacéuticamente aceptables, es preferiblemente una sal de adición de ácido preparada usando un ácido libre

35

farmacéuticamente aceptable. Tanto si es inorgánico como orgánico, un ácido libre puede usarse si es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos del ácido libre inorgánico incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ácidos libres orgánicos disponibles se muestran a modo de ejemplo mediante ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico y ácido aspártico. Los derivados de oxazolidinona de la presente invención pueden contener hidrato de la sal. En particular, si dicha sal tiene higroscopicidad, se usa preferiblemente en forma de hidrato cristalino.

Los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención pueden formularse como profármaco (no reivindicado) diseñado para aumentar la solubilidad o capacidad de absorción *in vivo* y pueden usarse en forma de hidrato o solvato. Por ejemplo, tal como se explica a continuación, se une un grupo que puede separarse fácilmente tras la absorción *in vivo* o se prepara el compuesto en forma de sal, precisamente en forma de uno o más hidratos o solvatos. El hidrato o solvato de la sal también está incluido en los criterios de la presente invención



15 Profármaco

La dosificación eficaz de los derivados de oxazolidinona representados por la fórmula I, sus hidratos, sus solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables, puede determinarse considerando los compuestos específicos usados, el método de administración, el sujeto diana, la enfermedad diana, etc., para producir efecto de tratamiento, pero 0,1-20 mg/kg (de peso corporal) al día es una dosis preferida del compuesto derivado de oxazolidinona representado por la fórmula I. La dosis diaria puede administrarse una vez al día (de una vez) o unas pocas veces al día dividida apropiadamente dentro de una dosis diaria eficaz. Según la formulación, puede permitirse administración oral, administración parenteral (inyección) o administración local. La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para administración oral tal como comprimidos, polvos, jarabes en polvo, comprimidos masticables, gránulos, cápsulas, cápsulas blandas, pastillas, bebidas, productos sublinguales, etc. La composición de la invención formulada como comprimidos puede administrarse a un sujeto mediante cualquier método o vía que suministre la dosis eficaz del comprimido con biodisponibilidad, que puede ser la vía oral. Además, el método o la vía de administración puede determinarse según las características, estadios de la enfermedad diana y otras condiciones. Cuando la composición de la invención se forma como comprimidos, puede incluir adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables. El contenido y las características del excipiente pueden determinarse mediante solubilidad y propiedades químicas del comprimido seleccionado, vía de administración y práctica farmacéutica convencional.

Breve descripción de los dibujos

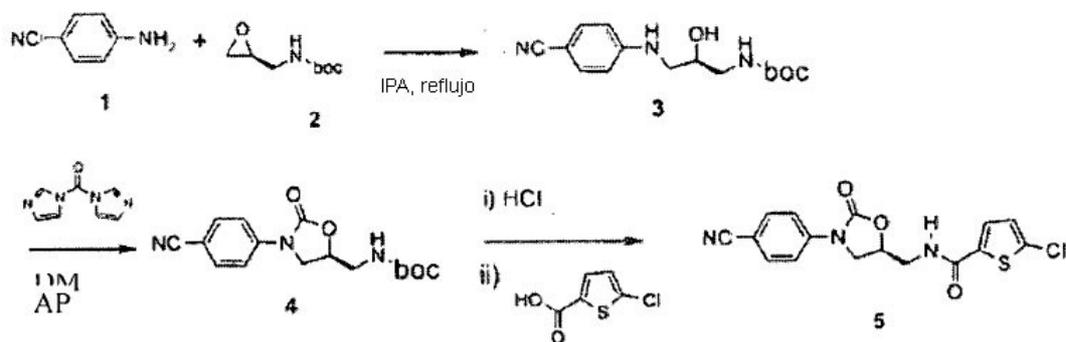
Los objetos, características y ventajas anteriores y otros de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas facilitada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

35 la figura 1 es un diagrama que muestra el mecanismo de coagulación de la sangre.

Modo para la invención

Se ilustran realizaciones prácticas y actualmente preferidas de la presente invención tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplo de fabricación 1: Preparación del compuesto 5



< 1 -1 > Preparación del compuesto 3

5 Se añadieron 4-aminobenzonitrilo (1) (5 g, 42,30 mmol) y 2-(((S)-oxiran-2-yl)methyl)tert-butiloxycarbonilo (2) (8,79 g, 50,78 mmol) a alcohol 2-isopropílico (20 ml), seguido por reflujo con agitación durante 12 horas. Se concentró el reactante a presión reducida, y después se procedió a columna para dar el compuesto del título 3 como un sólido blanco (7,30 g, 25,1 mmol, 59%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ = 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 3,97-3,93 (m, 1 H), 3,31-3,15 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

<1-2> Preparación del compuesto 4

10 Se añadieron compuesto 3 obtenido anteriormente (7,30 g, 25,05 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (4,87 g, 30,06 mmol) y dimetilaminopiridina (1,53 g, 12,52 mmol) a tetrahidrofurano (70 ml) gradualmente, seguido por reflujo con agitación durante 12 horas. Se concentró el reactante a presión reducida, que entonces se disolvió en acetato de etilo (300 ml). Tras lavar con disolución de HCl 1 N (50 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (50 ml) gradualmente, se secó el reactante sobre sulfato de sodio, seguido por concentración a presión reducida. Se lavó el reactante con dietil éter (100 ml) para dar el compuesto 4 como un sólido blanco (6,60 g, 20,8 mmol, 83%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ = 7,67 (s, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), L38 (s, 9H).

<1-3> Preparación del compuesto 5

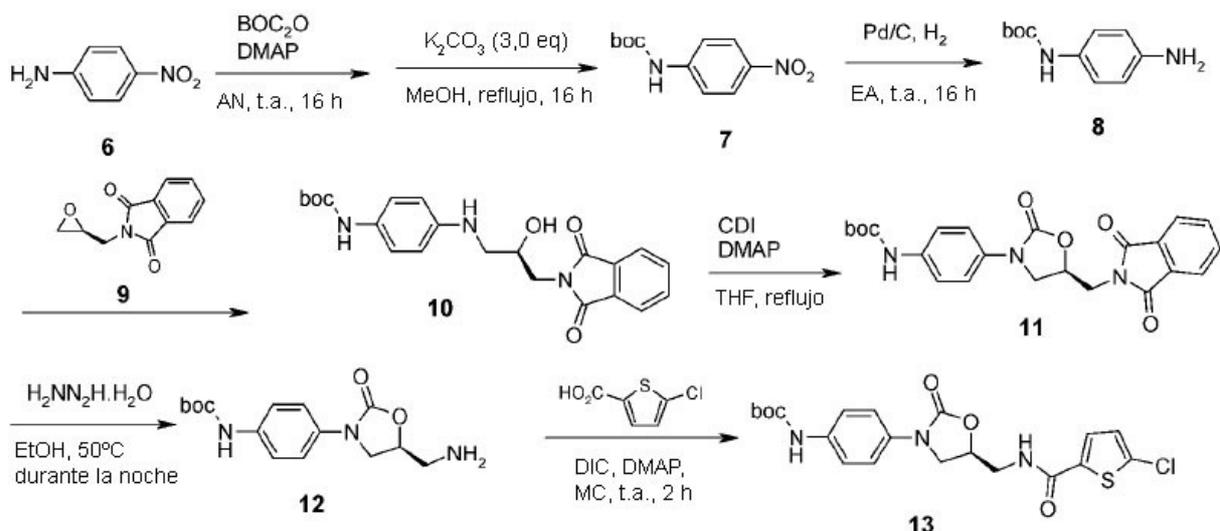
20 Se añadió el compuesto 4 obtenido anteriormente (6 g, 18,90 mmol) a acetato de etilo (10 ml), que se añadió a HCl 4 N disuelto en 1,4-dioxano (60 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se filtró el sólido generado a presión reducida y después se lavó con acetato de etilo (20 ml) y dietil éter (30 ml) gradualmente. Como resultado, se obtuvo clorhidrato de compuesto de amina excluyendo boc como un sólido blanco (4,60 g, 18,1 mmol, 95,9%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d₁) δ = 8,36 (s a, 3H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,03-4,96 (m, H), 4,25 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 9,2, 6,4 Hz, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H).

30 Se añadieron el compuesto de amina (4,60 g, 18,13 mmol), HOBT (2,75 g, 19,94 mmol), EDC (4,17 g, 21,75 mmol), ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (3,20 g, 19,04 mmol) y trietilamina (5,70 ml, 39,88 mmol) a N,N-dimetilformamida (50 ml) gradualmente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió lentamente el reactante a agua destilada (800 ml) y se filtró el sólido generado a presión reducida. Se lavó el reactante con dietil éter (100 ml) para dar el compuesto 5 como un sólido blanco (5,70 g, 15,8 mmol, 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,93 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 2H); CL-EM: 362 (M+H⁺) para C₁₆H₁₂ClN₃O₃S.

Ejemplo de fabricación 2: Preparación del compuesto 13

**<2-1> Preparación del compuesto 7**

5 Se disolvió 4-nitroanilina (20 g, 145 mmol) en acetonitrilo (200 ml), a lo que se le añadieron dicarbonato de di-t-butilo (63,2 g, 290 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,54 g, 29 mmol), seguido por reflujo con agitación durante 16 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, seguido por concentración a presión reducida para dar un compuesto sólido marrón que tenía dos grupos boc (49 g, 145 mmol, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H), 1,45 (s, 18H).

10 Se disolvió el compuesto obtenido (49 g, 145 mmol) en metanol (200 ml), a lo que se le añadió carbonato de potasio (60 g, 434 mmol), seguido por reflujo con agitación durante 16 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, seguido por concentración a presión reducida. Se realizó cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 6/1) con la disolución de reacción para dar el compuesto del título 7 como un sólido de color amarillo claro (17,6 g, 73,9 mmol, 51%).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 8,18 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,93 (s a, 1H), 1,54 (s, 9H).

<2-2> Preparación del compuesto 8

15 Se disolvió compuesto 7 (17,6 g, 73,9 mmol) en acetato de etilo (200 ml), a lo que se le añadió paladio/carbón (al 10% en peso, 3,9 g), seguido por agitación con globo de hidrógeno. 16 horas después, se filtró la disolución de reacción a través de selláita, seguido por concentración a presión reducida para dar el compuesto del título 8 como un sólido de color rosa claro (15,4 g, 73,9 mmol, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,12 (s a, 2H), 6,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,31 (s a, 1H), 3,53 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H).

<2-3> Preparación del compuesto 10

25 Se disolvió compuesto 8 (13,5 g, 65,1 mmol) en 2-propanol (170 ml), a lo que se le añadió (S)-glicidil-ftalimida (9) (14,6 g, 71,9 mmol), seguido por reacción durante 12 horas. Después, se añadió más (S)-glicidil-ftalimida (9) (2,65 g, 13,0 mmol), seguido por reflujo con agitación durante 4 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se realizó recristalización con n-hexano (500 ml) para dar el compuesto del título 10 como un sólido amarillo (26,8 g, 65,1 mmol, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,15 (a, 2H), 6,63 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,26 (a, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,05 (a, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 13, 4,5 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13, 6,6 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

<2-4> Preparación del compuesto 11

30 Se disolvió compuesto 10 (26,8 g, 65,1 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), a lo que se le añadieron 1,1-carbonildiimidazol (15,9 g, 98,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,59 g, 13,0 mmol), seguido por reflujo con agitación durante 16 horas. Se enfrió la disolución de reacción y se concentró a presión reducida. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (200 ml) a ello, seguido por extracción con acetato de etilo (250 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y después se procedió a cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/1/1) para dar el compuesto del título 11 como un sólido de color amarillo claro (20,0 g, 45,7 mmol, 70%).

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ= 7,91-7,87 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,48 (s a, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

<2-5> Preparación del compuesto 12

5 Se disolvió compuesto 11 (15,3 g, 35,0 mmol) en etanol (200 ml), a lo que se le añadió hidrato de hidrazina (3,40 ml, 70,0 mmol), seguido por reflujo con agitación durante 3 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido blanco generado y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió diclorometano (100 ml) a ello y después se eliminó el sólido generado mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se repitió este procedimiento dos veces más y después se secó el reactante para dar el compuesto del título 12 como un sólido blanco (10,0 g, 32,5 mmol, 93%).

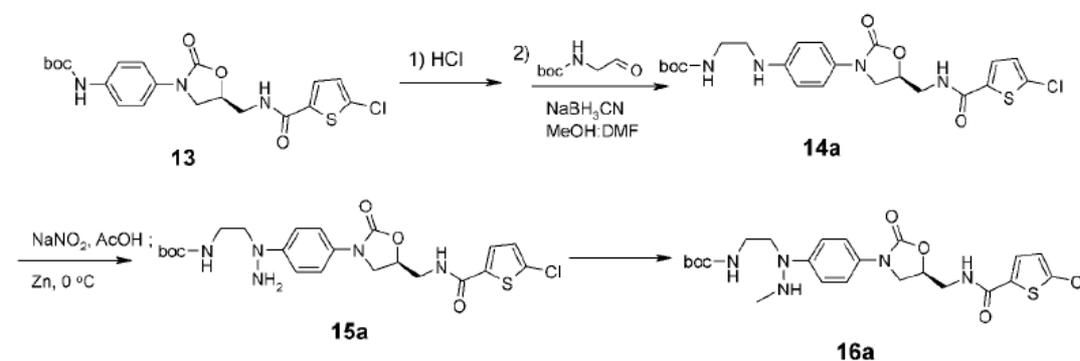
10 ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ= 7,45 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,65 (s a, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

<2-6> Preparación del compuesto 13

15 Se disolvió compuesto 12 (3,63 g, 11,8 mmol) en cloroformo (50 ml), a lo que se le añadieron ácido 5-clorotiofenocarboxílico (2,30 g, 14,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,30 g, 13,0 mmol). Se redujo la temperatura hasta 0°C. Se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,20 ml, 14,1 mmol) a ello, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, seguido por recristalización en disolución de n-hexano/dietil éter (1/1, 200 ml) para dar el compuesto del título 13 como un sólido blanco (5,0 g, 11,1 mmol, 94%).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,30 (s, 1H), 8,95 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo de fabricación 3: Preparación del compuesto 16a



<3-1> Preparación del compuesto 14a

25 Se disolvió compuesto 13 (16,5 g, 36,5 mmol) en diclorometano (150 ml), a lo que se le añadió HCl (150 ml, disolución en 1,4-dioxano 4 M), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se secó para dar compuesto sólido blanco (14,1 g, 36,3 mmol, 99%).

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,07 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H).

35 Se añadieron metanol (40 ml) y N,N-dimetilformamida (15 ml) al compuesto obtenido anteriormente (3,0 g, 7,73 mmol), a lo que se le añadieron N-Boc-2-aminoacetaldeído (1,48 g, 9,30 mmol) y cianoborohidruro de sodio (486 mg, 7,73 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a ello, y después se concentró el disolvente a presión reducida. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml) a ello de nuevo, seguido por extracción con acetato de etilo (250 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y después se procedió a cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/2 → 1/4) para dar el compuesto del título 14a como un sólido blanco (2,76 g, 5,58 mmol, 72%).

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,30 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,04 (a, 1H), 3,98 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,81 (ddd, *J* = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,66 (dt, *J* = 14,8, 9 Hz, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

<3-2> Preparación del compuesto 15a

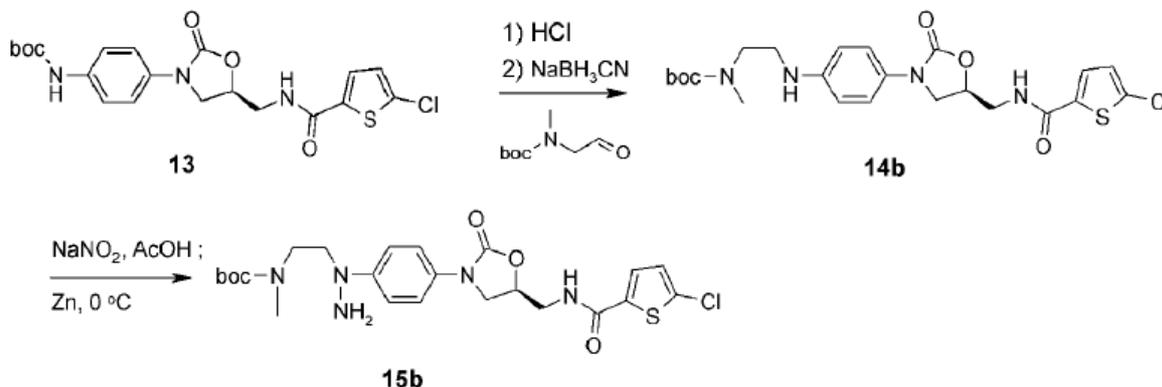
Se disolvió compuesto 14a (1,0 g, 2,0 mmol) en ácido acético (10 ml), en lo que se cargó lentamente nitrato de sodio (NaNO₂) (170 mg, 2,46 mmol) disuelto en agua destilada (2 ml) a 0°C, seguido por agitación durante 30 minutos. Después, se cargo en ello amalgama de zinc (se lavaron 650 mg de zinc con disolución de acetato de mercurio (II) al 0,5% y después se lavó con agua destilada, que se usó apropiadamente), seguido por agitación a 0°C durante 5 horas. Se añadió lentamente disolución saturada de carbonato de sodio (50 ml) a ello, seguido por extracción con acetato de etilo (250 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y después se procedió a cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/2 → 1/4) para dar el compuesto del título 15a como un sólido de color amarillo claro (450 mg, 0,88 mmol, 45%).

5
10 ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ= 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (a, 1H), 6,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,68 (s a, 2H), 3,44 (a, 4H), 1,41 (s, 9H).

<3-3> Preparación del compuesto 16a

Se disolvió compuesto 15a (150 mg, 0,29 mmol) en metanol (3 ml), a lo que se le añadió formalina (0,10 ml, disolución acuosa al 37% en peso), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se diluyó con agua destilada (15 ml), seguido por extracción con diclorometano (15 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 110 mg de sólido de color amarillo claro. Se disolvió este sólido en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y después se redujo la temperatura hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (160 mg, 4,22 mmol) a ello. Se reguló el pH a 5 usando ácido acético y se aumentó lentamente la temperatura de reacción hasta 50°C. 10 horas después, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se diluyó con disolución de HCl 2 N (30 ml), seguido por extracción con diclorometano (25 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y después se procedió a cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/1 → 1/3) para dar el compuesto del título 16a como un sólido blanco (15 mg, 0,029 mmol).

15
20
25

Ejemplo de fabricación 4: Preparación del compuesto 15b<4-1> Preparación del compuesto 14b

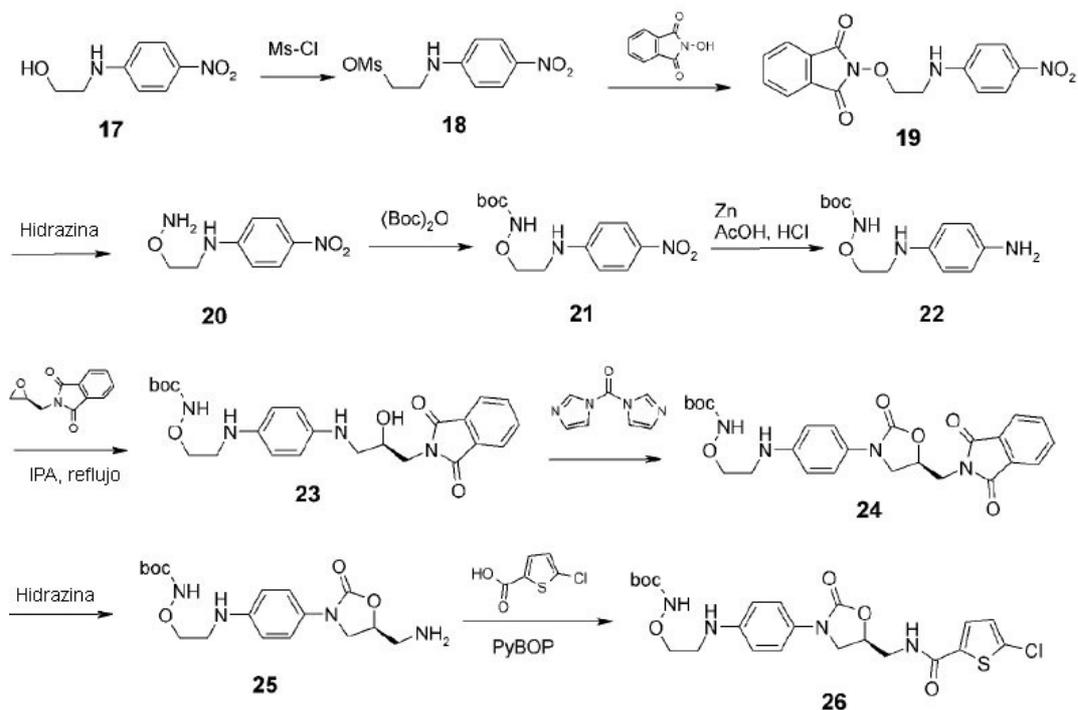
Tal como se explicó en la síntesis del compuesto 14a en el ejemplo de fabricación 3, se disolvió compuesto 13 en diclorometano, a lo que se le añadió HCl (disolución en 1,4-dioxano 4 M), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se secó para dar un compuesto sólido blanco (500 mg, 1,29 mmol). Se añadieron metanol (10 ml) y N,N-dimetilformamida (2 ml) a ello, a lo que se le añadieron N-Boc-N-metil-2-aminoacetaldehído (268 mg, 1,55 mmol) y cianoborohidruro de sodio (81 mg, 1,29 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (3 ml) a ello, y después se concentró el disolvente a presión reducida. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml) a ello de nuevo, seguido por extracción con acetato de etilo (30 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y después se procedió a cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/2 → 1/4) para dar el compuesto del título 14b como un sólido blanco (544 mg, 1,07 mmol, 83%).

30
35
40 ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ= 7,31 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,65 (a, 1H), 6,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 16,6, 7,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

<4-2> Preparación del compuesto 15b

- 5 Se disolvió compuesto 14b (405 mg, 0,80 mmol) en ácido acético (3 ml), en lo que se cargó lentamente nitrato de sodio (NaNO_2) (66 mg, 0,96 mmol) disuelto en agua destilada (0,5 ml) a 0°C , seguido por agitación durante 30 minutos. Después, se cargó zinc (130 mg, 1,99 mmol) en ello, seguido por agitación a 0°C durante 3 horas. Se añadió lentamente disolución saturada de carbonato de sodio (30 ml) a ello, seguido por extracción con acetato de etilo (30 ml x 2). Se secó la fase orgánica recogida sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y después se procedió a cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/2 \rightarrow 1/4) para dar el compuesto del título 15b como un sólido de color marrón claro (81 mg, 0,15 mmol, 19%).

Ejemplo de fabricación 5: Preparación del compuesto 26



10 <5-1> Preparación del compuesto 18

- Se disolvió 4-fluoronitrobenzeno (5,2 g, 37 mmol) en acetonitrilo (40 ml), a lo que se le añadió 2-aminoetanol (5,2 g, 85 mmol), seguido por reflujo con agitación durante la noche. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera gradualmente. Se secó el reactante sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para dar el compuesto 17. Se disolvieron compuesto 17 (15 g, 82,33 mmol) y diisopropiletilamina (27 ml, 164 mmol) en diclorometano (150 ml), en lo que se cargó lentamente cloruro de metanosulfonilo (9,5 ml) a 0°C , seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió diclorometano (800 ml) a la disolución de reacción. Se lavó el reactante con disolución de bicarbonato de sodio (500 ml) y se concentró a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo 18 (22 g, 82,00 mmol, 99%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,45 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H); CL-EM: 183 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

<5-2> Preparación del compuesto 19

- 25 Se añadieron compuesto 18 (22 g, 82,00 mmol), hidroxifitalimida (17,4 g, 107,04 mmol) y trietilamina (17,3 ml, 123,5 mmol) a acetonitrilo (300 ml), seguido por reflujo con agitación durante 6 horas. Tras completarse la reacción, se añadió diclorometano (1000 ml) a la disolución de reacción. Se lavó el reactante con disolución de HCl 0,5 N (500 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml), y se concentró a presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo 19 (26 g, 79,44 mmol, 97%).

- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,83 (s a, 1H), 4,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,56 (m, 2H); CL-EM: 328 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$.

30 <5-3> Preparación del compuesto 20

- Se añadieron compuesto 19 (79,44 mmol) e hidrazina (20 ml) a etanol, seguido por reflujo con agitación durante 2 horas. Se enfrió el reactante a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el

ES 2 566 755 T3

compuesto 20 (19 g, bruto). Este compuesto no se purificó y se usó para la siguiente reacción.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J=9,5 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H); CL-EM: 198 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$.

<5-4> Preparación del compuesto 21

- 5 Se disolvieron compuesto 20 (19 g) y carbonato de sodio (21 g, 198 mmol) en dioxano (200 ml) y agua destilada (200 ml), a lo que se le añadió lentamente di-terc-butoxicarbonilo (26 g, 119 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras completarse la reacción, se filtró el reactante a presión reducida, se lavó con agua destilada (1000 ml) y se secó para dar un compuesto sólido amarillo 21 (26 g, bruto).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,54 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,91 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); CL-EM: 298 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$.

<5-5> Preparación del compuesto 22

- 15 Se disolvieron compuesto 21 (13 g, 40 mmol), ácido acético (132 ml) y HCl concentrado (10 ml, 300 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), a lo que se le añadió zinc (26 g, 400 mmol) a 0°C, seguido por agitación durante 2 horas. Se añadió lentamente disolución de amoniaco al 20% (200 ml) a 0°C y después se añadió cloruro de dimetileno (500 ml) a ello. Se separó la fase orgánica, seguido por concentración a presión reducida para dar un compuesto sólido blanco 22 (6,5 g, 24,31 mmol, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,17 (s, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,03 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,30 (t, J=4,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H); CL-EM: 268 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$.

<5-6> Preparación del compuesto 23

- 20 Se añadieron compuesto 22 (6,5 g, 24,31 mmol) y (S)-glicidilftalimida (3,95 g, 19,45 mmol) a alcohol isopropílico (100 ml), seguido por reflujo con agitación durante 6 horas. Tras completarse la reacción, se concentró el reactante a presión reducida, seguido por cromatografía en columna para dar un compuesto sólido blanco 23 (9 g, bruto).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,85 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 6,33 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,21 (d, J=9,2 Hz, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,58-3,31 (m, 6H), 1,46 (s, 9H); CL-EM: 471 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$.

- 25 <5-7> Preparación del compuesto 24

Se añadieron compuesto 23 (9 g, bruto) y carbodiimidazol (3,5 g, 29,16 mmol) a tetrahidrofurano (150 ml), seguido por agitación durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se concentró el reactante a presión reducida, seguido por cromatografía en columna para dar un compuesto sólido blanco 24 (1,6 g, 3,22 mmol).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,88 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,55 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,17-3,82 (m, 6H), 3,37 (t, J=5,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H); CL-EM: 497 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$.

<5-8> Preparación del compuesto 25

- 35 Se añadieron compuesto 24 (1,6 g, 3,22 mmol) e hidrazina (1,6 ml, 32,20 mmol) a alcohol etílico (30 ml), seguido por reflujo con agitación durante 2 horas. Se enfrió el reactante a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 25 (1,3 g, bruto). Este compuesto no se purificó y se usó para la siguiente reacción.

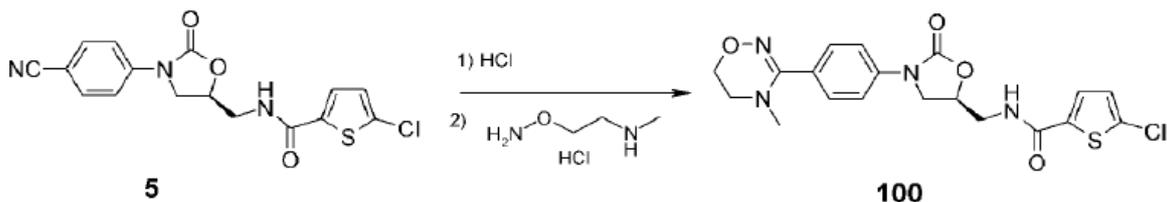
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J=9,2 Hz, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,77 (dd, J=6,4 2,0 Hz, 1H), 3,34 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); CL-EM: 367 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$.

<5-9> Preparación del compuesto 26

- 40 Se añadieron compuesto 25 (1,3 g, 3,22 mmol), ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,68 g, 4,19 mmol) y PyBOP [hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio] (2,5 g, 4,83 mmol) a N,N-dimetilformamida (20 ml), a lo que se le añadió lentamente diisopropiletilamina (1,06 ml, 6,44 mmol) a 0°C, seguido por agitación durante 1 hora. Tras completarse la reacción, se añadió acetato de etilo (300 ml) a la disolución de reacción. Se lavó el reactante con agua destilada (200 ml) dos veces, y se concentró a presión reducida para dar un compuesto sólido blanco 26 (1,6 g, 3,13 mmol).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,97 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,07 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,83 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,57 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,21 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); CL-EM: 511 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$.

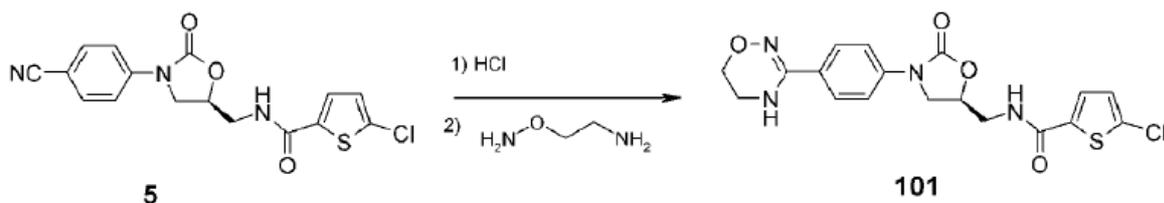
Ejemplo 1: Preparación del compuesto 100



5 Se añadió compuesto 5 (5,0 g, 13,8 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 a metanol anhidro (200 ml), seguido por burbujeo de gas HCl a 0°C durante 30 minutos. Se añadió metanol (100 ml) a ello, seguido por burbujeo de gas HCl de nuevo durante 30 minutos más, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el reactante a presión reducida para eliminar el HCl restante. Se añadieron ácido acético (120 ml) y clorhidrato de 2-(N-metilamino)etil-hidroxilamina (3,5 g, 27,6 mmol) a ello, seguido por reflujo durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, seguido por separación usando cromatografía en columna para dar el compuesto del título 100 como un sólido blanco (1,85 g, 4,3 mmol, 31%).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H); CL-EM: 435 (M+H⁺) para C₁₉H₁₉ClN₄O₄S.

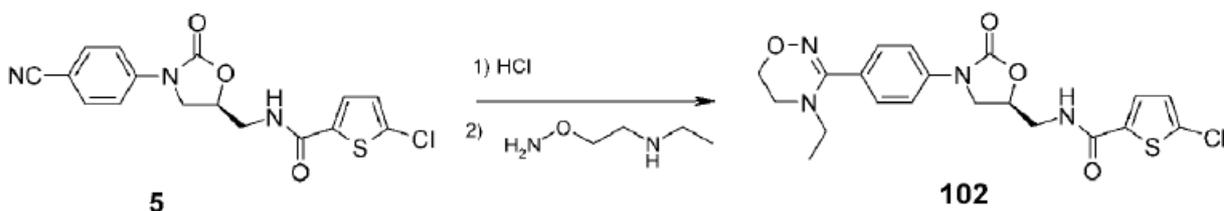
Ejemplo 2: Preparación del compuesto 101



15 Se preparó el compuesto 101 como un sólido blanco (17 mg, 0,04 mmol, 14%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (0,1 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y (aminoetil)hidroxilamina (62 mg, 0,8 mmol).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,19 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,61 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,38 (m, 2H); CL-EM: 421 (M+H⁺) para C₁₈H₁₇ClN₄O₄S.

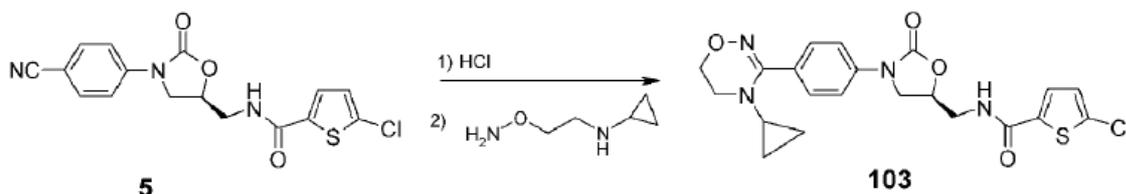
Ejemplo 3: Preparación del compuesto 102



25 Se preparó el compuesto 102 como un sólido blanco (30 mg, 48%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (100 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y O-[2-(2-etilamino)-etil]-hidroxilamina (15 mg, 0,139 mmol).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,11 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,01 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 4,4 Hz, 3H); CL-EM: 449 (M+H⁺) para C₂₀H₂₁ClN₄O₄S.

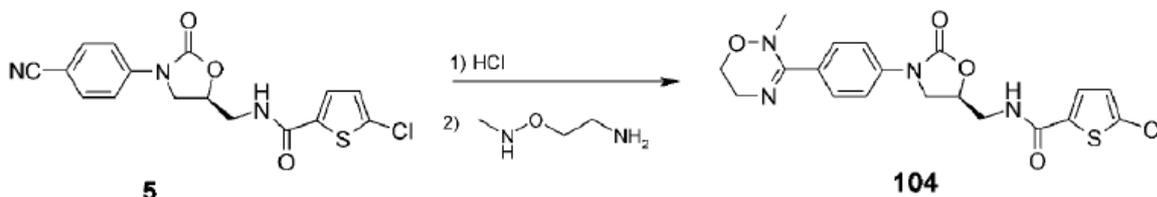
30 Ejemplo 4: Preparación del compuesto 103



Se preparó el compuesto 103 como un sólido blanco (31 mg, 29%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (100 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y O-[2-(2-ciclopropilamino)-etil]-hidroxilamina (27 mg, 0,23 mmol).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,53 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,62-2,51 (m, 1H), 0,51-0,32 (m, 4H); CL-EM: 461 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$.

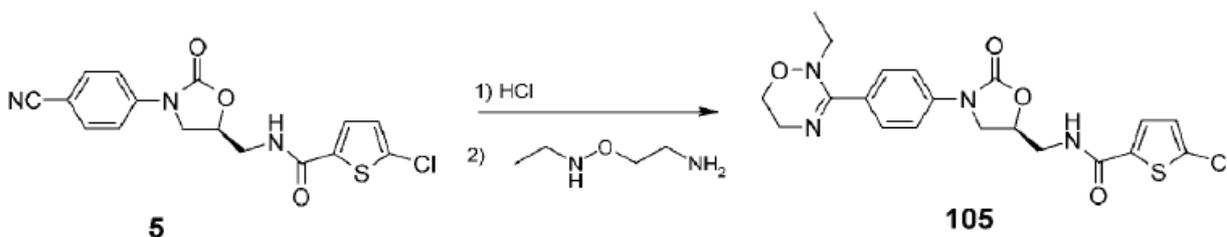
Ejemplo 5: Preparación del compuesto 104



- 10 Se preparó el compuesto 104 como un sólido blanco (63,7 mg, 0,146 mmol, 58%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (100 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y clorhidrato de N-metil-O-(2-aminoetil)hidroxilamina (180,0 mg, 1,104 mmol).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 8,8$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,81 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 2,82 (s, 3H); CL-EM: 435 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$.

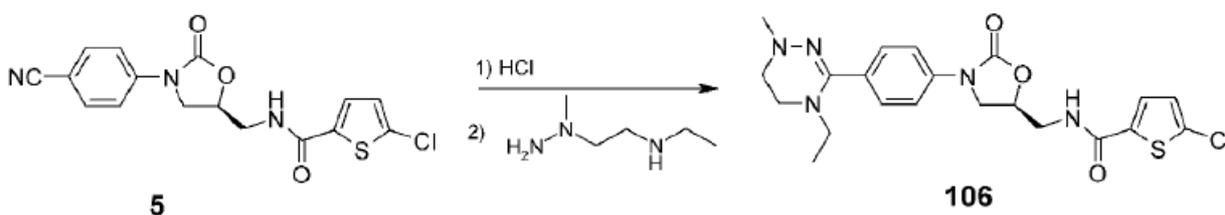
Ejemplo 6: Preparación del compuesto 105



- 20 Se preparó el compuesto 105 como un sólido de color amarillo claro (9,1 mg, 0,020 mmol, 9%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (80,0 g, 0,221 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y clorhidrato de N-etil-O-(2-aminoetil)hidroxilamina (300,0 mg, 1,69 mmol).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (a, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 8,7$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,63-3,54 (m, 4H), 2,81 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); CL-EM: 449 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$.

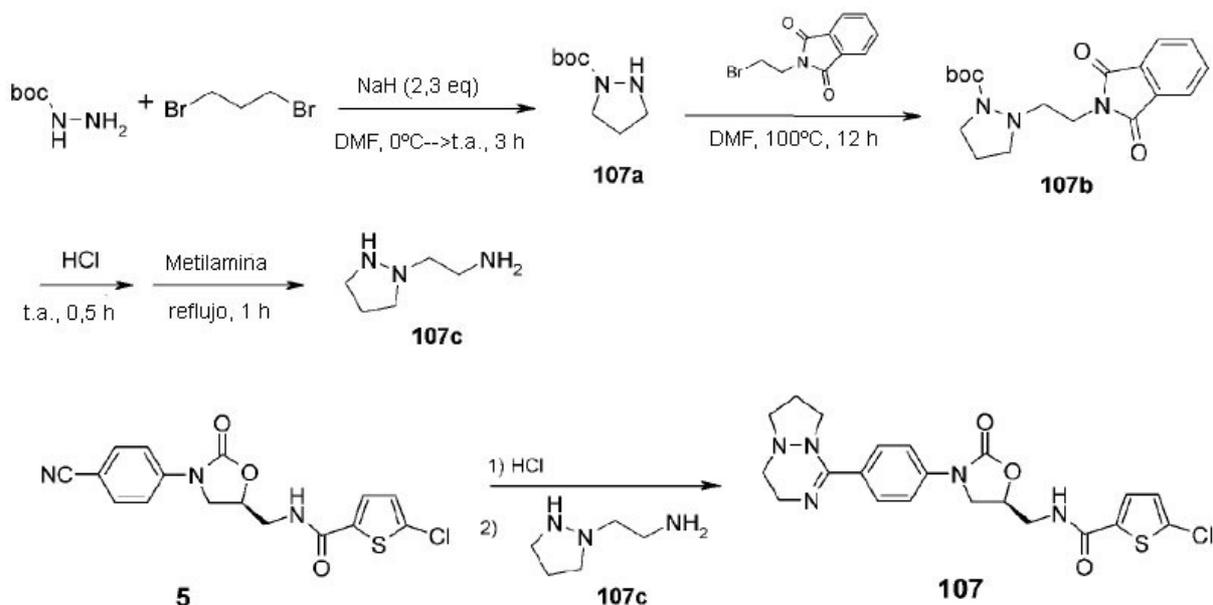
25 Ejemplo 7: Preparación del compuesto 106



Se preparó el compuesto 106 como un sólido blanco (20 mg, 0,04 mmol, 16%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (100 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y 2-(1-metilhidrazinil)-N-etiletanamina (93 mg, 0,8 mmol).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,19 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H) (2 equivalentes de ácido acético mediante RMN); CL-EM: 462 (M+H⁺) para C₂₁H₂₄ClN₅O₃S.

Ejemplo 8: Preparación del compuesto 107



Se añadió NaH (3,3 g, 87,01 mmol) a N,N-dimetilformamida (30 ml), seguido por agitación durante 15 minutos. Se disolvió terc-butyl-cabacita (5 g, 37,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), que se añadió lentamente a ello a 0°C. También se añadió dibromopropano (7,6 g, 37,83 mmol) a ello a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfrió el reactante a 0°C y se lavó con agua destilada (50 ml). Tras completarse la reacción, se disolvió el reactante en acetato de etilo (500 ml), seguido por lavado con disolución de bicarbonato de sodio (50 ml) tres veces. Se realizó cromatografía en columna para dar un compuesto de tipo aceitoso 107a (2,4 g, 13,93 mmol, 36,7%).

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d₁) δ 3,85 (s, 1H), 3,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); CL-EM: 173 (M+H⁺) para C₈H₁₆N₂O₂.

Se añadieron compuesto 107a (1,5 g, 8,71 mmol), N-2-bromoftalimida (2,33 g, 8,71 mmol) y carbonato de potasio (1,32 g, 9,58 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml), seguido por agitación a 100°C durante 12 horas. Se disolvió el reactante en acetato de etilo (200 ml), seguido por lavado con disolución de bicarbonato de sodio (30 ml) tres veces. Se realizó cromatografía en columna para dar un compuesto de tipo aceitoso 107b (1,7 g, 4,92 mmol, 56,2%).

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d₁) δ 7,89 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); CL-EM: 346 (M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₃O₄.

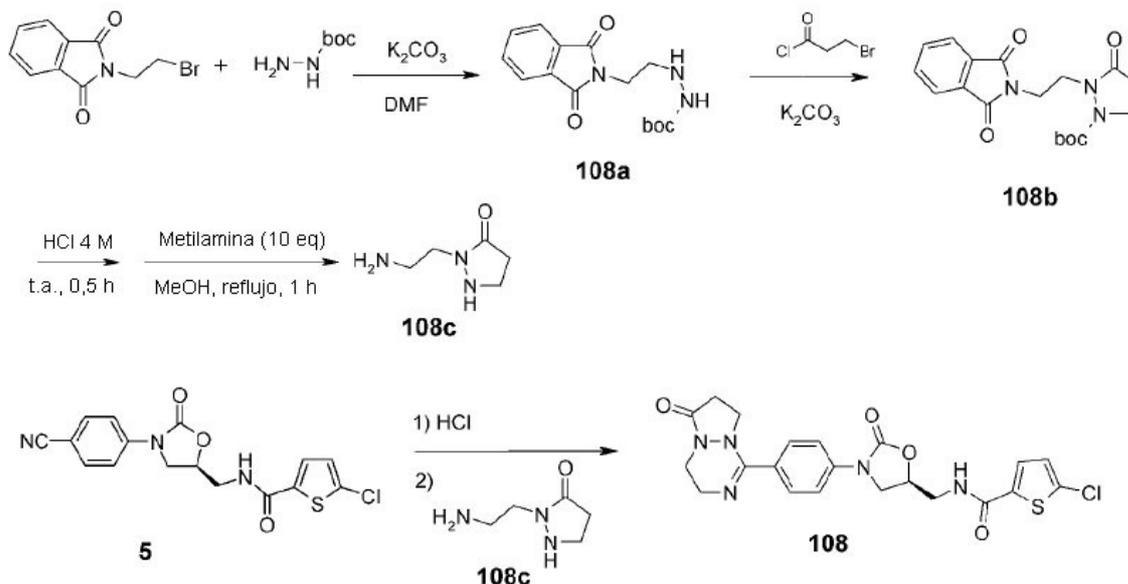
Se añadió compuesto 107b (0,5 g, 1,45 mmol) a HCl 4 M (en dioxano) (5 ml), seguido por agitación durante 0,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, a la que se le añadieron alcohol metílico (5 ml) y metilamina (4 ml), seguido por reflujo con agitación durante 1 hora. Se concentró el reactante a presión reducida para dar el compuesto 107c, que no se purificó adicionalmente y se usó para la siguiente reacción.

CL-EM: 116 (M+H⁺) para C₅H₁₃N₃.

Se añadió compuesto 5 (100 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 a alcohol metílico anhidro (10 ml), seguido por burbujeo de gas HCl a 0°C durante 30 minutos y agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el reactante a presión reducida para eliminar el HCl restante. Se añadieron alcohol metílico anhidro (10 ml) y compuesto 107c (300 mg, 0,8 mmol) a ello gradualmente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y concentración a presión reducida. Después, se realizó CCF prep. para dar el compuesto del título 107 como un sólido blanco (60 mg, 0,13 mmol, 48%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,77-7,64 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,08 (m, 2H); CL-EM: 460 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$.

5 Ejemplo 9: Preparación del compuesto 108



Se añadieron terc-butil-cabasita (carbazato de *t*-butilo) (2,5 g, 18,91 mmol), *N*-(bromoetil)ftalimida (5,25 g, 20,80 mmol) y carbonato de potasio (3,14 g, 22,70 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (30 ml), seguido por agitación a 90°C durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se disolvió el reactante en acetato de etilo (250 ml), seguido por lavado con disolución de bicarbonato de sodio (150 ml) tres veces. Tras la concentración a presión reducida, se realizó cromatografía en columna para dar un compuesto sólido blanco 108a (1 g, 3,2 mmol, 19%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,85 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,83 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); CL-EM: 306 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$.

Se disolvieron compuesto 108a (0,9 g, 2,95 mmol) y carbonato de potasio (1,03 g, 7,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), a lo que se le añadió cloruro de 3-bromopropanoilo (0,7 g, 3,6 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a ello, seguido por lavado con disolución de bicarbonato de sodio (30 ml). Tras la concentración a presión reducida, se realizó cromatografía en columna para dar un compuesto de tipo aceitoso 108b (230 mg, 0,64 mmol, 22%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,85 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,83 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); CL-EM: 360 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$.

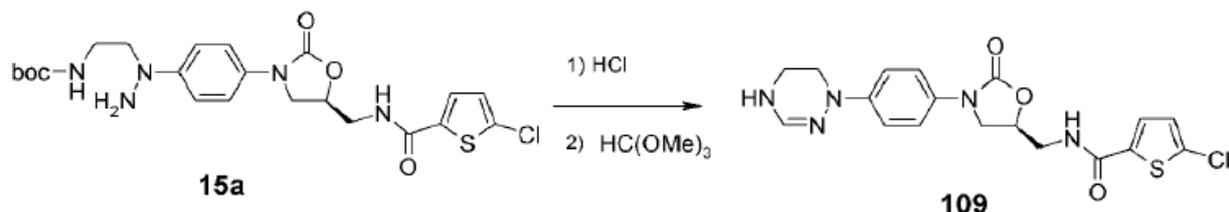
Se añadió compuesto 108b (230 mg, 0,64 mmol) a HCl 4 M (en dioxano) (2 ml), seguido por agitación durante 1 hora. Se concentró el reactante a presión reducida, a lo que se le añadieron alcohol metílico (5 ml) y metilamina (2 ml), seguido por agitación durante 1 hora. Se concentró el reactante a presión reducida para dar el compuesto 108c (103 mg, 0,64 mmol), que no se purificó adicionalmente y se usó para la siguiente reacción.

CL-EM: 130 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$.

Se preparó el compuesto 108 como un sólido blanco (26 mg, 0,05 mmol, 19%) de la misma manera que la descrita en el ejemplo 1 usando el compuesto 5 (0,1 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 1 y compuesto 108c (103 mg, 0,64 mmol).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72-7,71 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,59-3,52 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,08 (m, 2H); CL-EM: 474 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$.

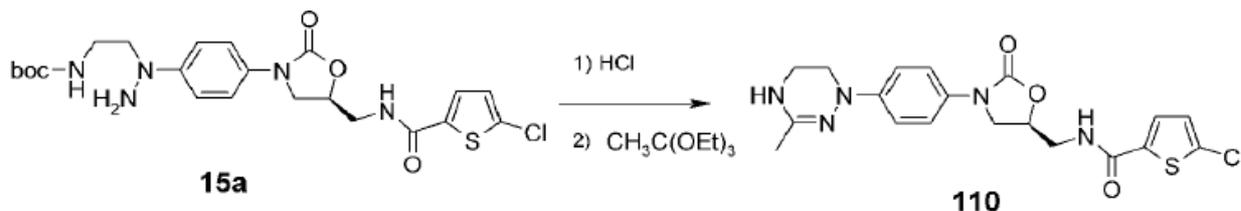
Ejemplo 10: Preparación del compuesto 109



Se disolvió compuesto 15a (450 mg, 0,88 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 3 en diclorometano (10 ml), a lo que se le añadió HCl (disolución en 1,4-dioxano 4 M) (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el reactante a presión reducida y se secó para dar un compuesto sólido de color amarillo claro (425 mg, 0,88 mmol, 100%). Se disolvió este compuesto (392 mg, 0,81 mmol) en ácido acético (4 ml), a lo que se le añadió ortoformiato de trimetilo (2 ml), seguido por reflujo con agitación. Diez horas después, tras evaporarse todo el disolvente, se realizó cromatografía en columna (diclorometano/metanol (v/v) 20/1 → 12/1) para dar el compuesto del título 109 como un sólido de color amarillo claro (215 mg, 5,12 mmol, 63%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,06 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,86 (ddd, *J* = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 9, 6,4 Hz, 1H), 3,69 (dt, *J* = 14,4, 6 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H); CL-EM: 420 (M+H⁺) para C₁₈H₁₈ClN₅O₃S.

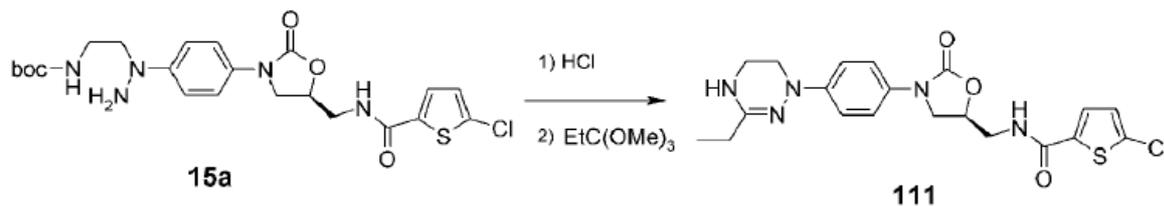
Ejemplo 11: Preparación del compuesto 110



Se usó compuesto 15a obtenido en el ejemplo de fabricación 3 para dar el compuesto del título 110 de una manera similar a la descrita en el ejemplo 10 usando ortoacetato de trietilo en lugar de ortoformiato de trimetilo del ejemplo 10.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,28 (a, 1H), 4,08 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); CL-EM: 434 (M+H⁺) para C₁₉H₂₀ClN₅O₃S.

Ejemplo 12: Preparación del compuesto 111



Se usó compuesto 15a obtenido en el ejemplo de fabricación 3 para dar el compuesto del título 111 de una manera similar a la descrita en el ejemplo 10 usando ortopropionato de trietilo en lugar de ortoformiato de trimetilo del ejemplo 10.

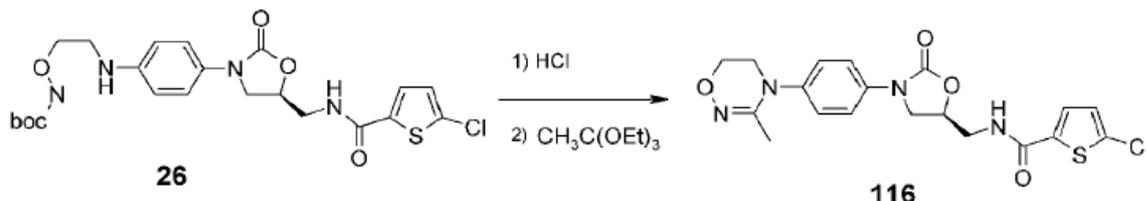
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,27 (a, 1H), 4,08 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,92 (ddd, *J* = 14,4, 6,6, 3 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 2H), 2,26 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H); CL-EM: 448 (M+H⁺) para C₂₀H₂₂ClN₅O₃S.

Ejemplo 13: Preparación del compuesto 112

reactante para dar el compuesto del título 115 como un sólido blanco (11 mg, 0,03 mmol, 8%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,39 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 4H); CL-EM: 421 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$.

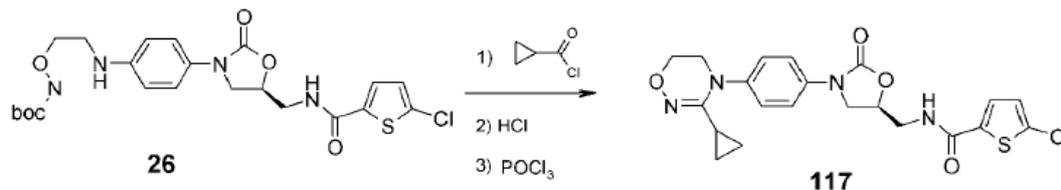
5 Ejemplo 17: Preparación del compuesto 116



Se preparó el compuesto 116 como un sólido blanco de una manera similar a la descrita en el ejemplo 14 usando el compuesto 26 obtenido en el ejemplo de fabricación 5.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,79, 3,56-3,51 (m, 4H), 1,56 (s, 3H); CL-EM: 435 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Ejemplo 18: Preparación del compuesto 117



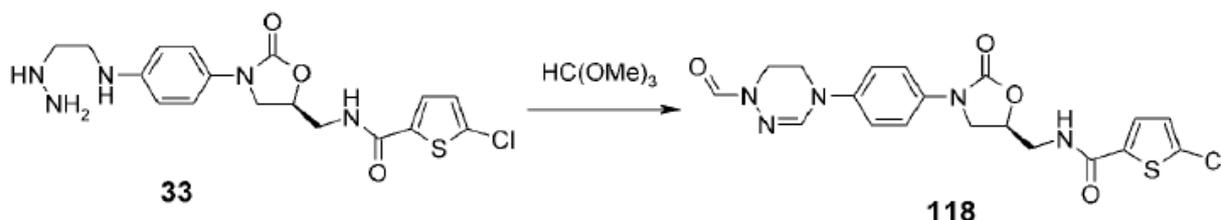
15 Se añadieron compuesto 26 (0,20 mg, 0,39 mmol) obtenido en el ejemplo de fabricación 5, cloruro de ciclopropanocarbonilo (50 mg, 0,47 mmol), piridina (61 mg, 0,78 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg) a cloruro de metileno (5 ml), seguido por agitación durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió cloruro de metileno (50 ml) a ello, seguido por lavado con agua destilada (10 ml) dos veces. Tras la concentración a presión reducida, se realizó cromatografía en columna para dar un compuesto de amida como un sólido blanco (150 mg, 0,29 mmol, 74%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 8,8$ Hz), 3,87 (dd, $J = 9,2, 6,4$ Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,61 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,22 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).

25 Se añadió el compuesto obtenido anteriormente (0,15 g, 0,29 mmol) a HCl 4 N (en dioxano) (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se concentró el reactante a presión reducida. Se añadieron tolueno (5 ml) y oxicluro de fósforo (45 mg, 0,29 mmol) a ello, seguido por reflujo con agitación durante 12 horas. Se realizó cromatografía en columna para dar el compuesto del título 117 como un sólido blanco (11 mg, 0,03 mmol, 10%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_1) δ 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,58 (m, 2H); CL-EM: 461 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Ejemplo 19: Preparación del compuesto 118

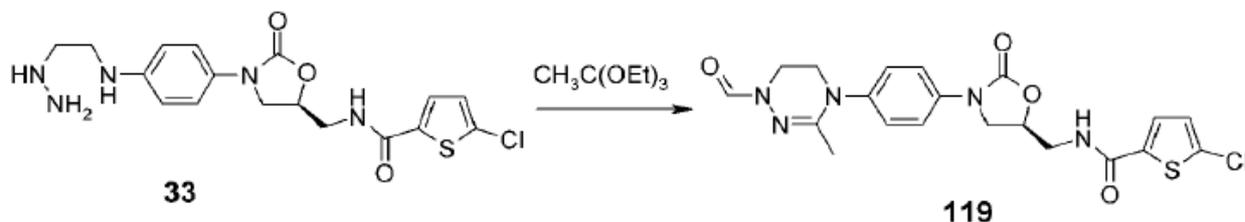


Se preparó el compuesto 118 como un sólido blanco de una manera similar a la descrita en el ejemplo 10 usando el

compuesto 33 sintetizado mediante el método de la fórmula de reacción 5.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H); CL-EM: 448 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$.

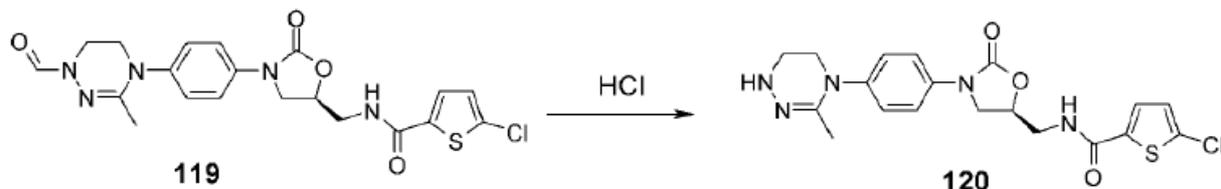
5 Ejemplo 20: Preparación del compuesto 119



Se preparó el compuesto 119 como un sólido blanco de una manera similar a la descrita en el ejemplo 14 usando el compuesto 33 sintetizado mediante el método de la fórmula de reacción 5.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (t a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,81-3,75 (m, 3H), 3,58-3,51 (m, 4H), 1,75 (s, 3H); CL-EM: 462 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$.

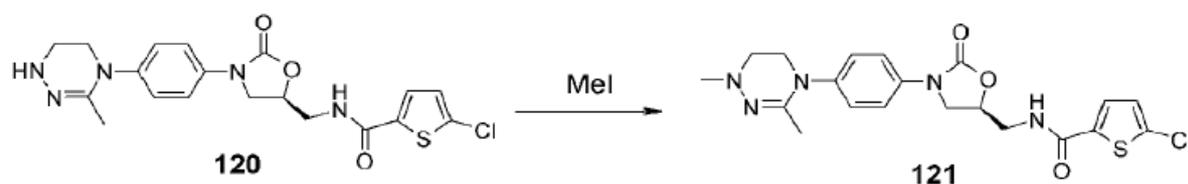
Ejemplo 21: Preparación del compuesto 120



15 Se disolvió compuesto 119 sintetizado en el ejemplo 20 en metanol, seguido por desformilación con HCl para dar el compuesto del título 120 como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (t a, 1H), 7,69 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23-7,19 (m, 3H), 4,83 (m, 1H), 4,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,64 (s, 3H); CL-EM: 434 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$.

Ejemplo 22: Preparación del compuesto 121



20 Se hizo reaccionar compuesto 120 sintetizado en el ejemplo 21 con yodometano para dar el compuesto del título 121 como un sólido blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (t a, 1H), 7,69 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,65-2,92 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); CL-EM: 448 ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$.

Ejemplo experimental 1: Actividad inhibidora de inhibidor del factor Xa (FXa)

1) Reactivo y material

30 Se adquirió S-2765 (N-Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl), el sustrato cromogénico necesario para medir la actividad de factor Xa, de Chromogenix. Se adquirió FXa humano de Enzyme Research Laboratories. Se adquirió una microplaca de 96 pocillos de Corning Life Sciences.

2) Actividad inhibidora de inhibidor del FXa

Se midió la actividad inhibitoria de los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención frente a FXa de la siguiente manera.

5 Se midió la actividad de los compuestos frente a FXa humano purificado usando sustrato cromogénico S-2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl) en microplacas de 96 pocillos a 37°C. Se sometió a ensayo la actividad enzimática en tampón Tris-HCl 100 mM (pH 7,8) que contenía FXa humano (2,6 nM), NaCl (150 mM), PEG 8000 (al 0,1%), diluciones de compuesto de prueba (DMSO al 1%) y S-2765 (300 uM). Se inició la reacción mediante la adición del sustrato, y se monitorizó de manera continua la absorbancia a 405 nm durante 5 min usando un instrumento SpectraMax 190 (Molecular Devices, EE.UU.). Se calculó la constante de inhibición (K_i) frente a FXa humano según la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = Cl_{50}/1 + [S]/K_m$), en donde [S] es la concentración del sustrato, y K_m es la constante de Michaelis-Menten. Se determinó la K_m a partir de un gráfico de Lineweaver-Burk. La Cl_{50} era la cantidad de inhibidor requerida para reducir la velocidad inicial del control en un 50%. Se calcularon valores de Cl_{50} usando el software GraFit versión 5.0.12 (Erithacus Software Ltd., R.U.).

El valor de K_m usado para el cálculo es 125 μ M, que se obtiene cambiando la concentración del sustrato a una concentración de enzima constante.

15 Ejemplo experimental 2: Efecto sobre la coagulación de la sangre

Se investigó el efecto de los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención sobre la coagulación de la sangre midiendo el tiempo de protrombina (TP).

1) Medición del TP

20 a) Método usando coagulómetro: Se midió el tiempo de protrombina (TP) con un coagulómetro de 4 canales Thrombotimer (Behnk Elektronik, Alemania). Se usó plasma de rata y humano citrado en los ensayos. Para la medición del TP, se mezclaron 100 μ l de plasma recién descongelado con 3 μ l de dilución en serie de compuesto de prueba o DMSO. Tras una incubación de 5 min a 37°C, se añadieron 200 μ l de STA-Neoplastine (Diagnostica Stago, Francia) para iniciar la formación de coágulo. Se definió la actividad anticoagulante de los compuestos como la concentración requerida para duplicar los tiempos de coagulación del plasma [2x TP (uM)]. Se obtuvo plasma humano del Centro de Donación de Sangre de la Cruz Roja de Daejeon. Se extrajo sangre de rata de la arteria carótida o la vena cava superior con anestesia. Se recogió la sangre en tubos de plástico que contenían 1/10 en volumen de citrato de sodio al 3,8%. Se obtuvo plasma mediante centrifugación inmediata a 2500 g durante 10 min a 4°C, y se almacenó a -70°C.

30 b) Método usando Spectramax: Se mezcló la disolución de compuesto de dilución en serie (5 μ l) según la presente invención con plasma citrado (45 μ l) seguido por adición de STA-Neoplastine (Diagnostica Stago, Francia) tras 5 min a 37°C. Se monitorizó de manera continua la absorbancia a 340 nm y se determinó el TP como el tiempo (en segundos) cuando la absorbancia a 340 nm alcanzó 0,1. Se definió la actividad anticoagulante de los compuestos como la concentración requerida para duplicar los tiempos de coagulación del plasma [2x TP (uM)]. Se definió la actividad anticoagulante de los compuestos como la concentración requerida para duplicar los tiempos de coagulación del plasma [2x TP (uM)]. Se obtuvo plasma humano del Centro de Donación de Sangre de la Cruz Roja de Daejeon. Se extrajo sangre de rata de la arteria carótida o la vena cava superior con anestesia. Se recogió la sangre en tubos de plástico que contenían 1/10 en volumen de citrato de sodio al 3,8%. Se obtuvo plasma mediante centrifugación inmediata a 2500 g durante 10 min a 4°C, y se almacenó a -70°C.

40 2) Medición del efecto antitrombótico usando modelo de derivación arteriovenosa (derivación AV) en ratas

Se evaluó el efecto antitrombótico de los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención usando derivación arteriovenosa (AV) en ratas. Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho en ayunas, que pesaban 200-240 g y de aproximadamente 7 semanas de edad, mediante inyección intraperitoneal de uretano (1,25 g/kg) o hidrato de cloral. Se realizó una derivación arteriovenosa (AV) en ratas anestesiadas tal como se describió anteriormente, con modificaciones menores [Journal of Thrombosis and Haemostasis (2004) 3, 514]. Se insertaron en la arteria carótida común izquierda y la vena yugular derecha dos tubos de 200 mm de longitud, llenos de solución salina (EP-50, Becton Dickinson, EE.UU.). Se conectaron los tubos de polietileno a través de conductos de silicona de 8 mm de longitud (I/S[®]13, MasterFlex, EE.UU.) con un tubo de silicona de 50 mm de longitud (I/S[®]16, MasterFlex, EE.UU.) que contenía un hilo de algodón de 75 mm de longitud. Se administró por vía oral el compuesto o vehículo 60 min antes de abrir la derivación durante 15 min. Después se retiró el hilo de algodón y se pesó. Se calcularon los valores de DE_{50} mediante análisis de regresión lineal usando Excel 2003 (Microsoft[®]).

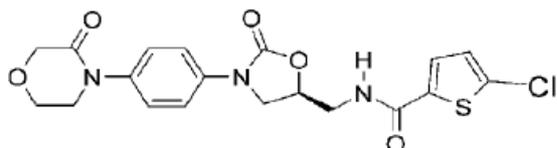
3) Medición del tiempo de hemorragia (TH) usando el modelo de hemorragia de la cola de rata

55 Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho en ayunas, que pesaban 200-240 g y de aproximadamente 7 semanas de edad, mediante inyección intraperitoneal de pentobarbital-Na (60 mg/kg). Se administraron por vía oral los inhibidores del FXa o vehículo 60 min antes de cortar transversalmente las colas de ratas anestesiadas a 2 mm desde la punta y sumergirlas verticalmente en solución salina a 37°C. Se midió el tiempo hasta que el flujo de sangre

continuo se detuvo durante >30 s, con un tiempo de observación máximo de 30 min (a un tiempo de hemorragia más largo se le asignó un valor de 30 min).

5 En la tabla 1 se muestra la constante de inhibición frente a FXa humano, el efecto anticoagulante (expresado como 2xPT) y el efecto antitrombótico en derivación AV de rata (expresado como la inhibición en % de la formación de trombos) medidos mediante los experimentos anteriores. En la tabla 2 se resume el efecto de compuestos sobre el tiempo de hemorragia de corte transversal de la cola de rata. Se usó rivaroxabán representado por la fórmula A como fármaco de comparación.

[Fórmula A]



10 [Tabla 1]

Constante de inhibición frente a FXa humano, efecto anticoagulante (expresado como 2xPT) y efecto antitrombótico (expresado como inhibición en % de la formación de trombos) en derivación AV de rata de los compuestos de fórmula I

Compuestos	Ki (nM)	2xPT(uM)		Inhibición de la formación de trombos (%)
		Coagulómetro	Spectramax	
Rivaroxabán	0,76	0,19 ± 0,03	0,09	75, 75*
100	7,11	0,69 ± 0,07	0,25	65, 58*
101	109,75	-	1,39	45
102	8,91	1,76	0,77	61
103	53,32	-	1,10	24
104	10,01	-	0,05	21
105	3,62	0,16	0,04	80
106	>30	-	0,33	-
107	15,96	-	0,16	37
108	15,84	1,00	0,35	52
109	4,37	0,44	0,21	78, 73*
110	2,07	0,31	-	45*
111	18,9	0,40	-	17*
112	120,13	4,26	-	44*
113	29,34	0,62	-	12*
114	2,86	0,50	-	5*
115	83,97	-	1,49	29
116	23,22	3,51	0,71	74
117	101	-	2,2	-
118	132,05	9,38	4,88	74
119	64,43	4,77	2,53	72
120	645,19	-	3,75	43
121	95,60	2,90	0,54	51

* Se usó uretano como anestésico. Para los compuestos con asterisco, se usó hidrato de cloral en su lugar.

15 Tal como se muestra en la tabla 1, los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención tuvieron un valor de Ki y valor de TP similares a los del fármaco de comparación rivaroxabán. En un modelo de derivación AV de rata, el efecto antitrombótico era comparable al de rivaroxabán, aunque se encontró una pequeña variación en el efecto antitrombótico dependiendo del anestésico usado. El efecto secundario más grave de rivaroxabán es la hemorragia. Se evaluó el tiempo de hemorragia de la cola a las múltiples dosis para investigar el efecto de hemorragia de los compuestos representativos presentados por la fórmula I. En la tabla 2 se resume el efecto de los compuestos 100, 109 y el fármaco de comparación rivaroxabán sobre el tiempo de hemorragia de corte transversal de la cola de rata.

20

[Tabla 2]

Efecto de los compuestos 100 y 109 sobre el tiempo de hemorragia de la cola de rata (n = 13)

Compuestos	Prolongación del tiempo de hemorragia (X veces)
	Dosis (mg/kg, v.o.)

	1,25	2,5	5	10	20
Rivaroxabán	3,5	5,0	7,0		
100			0,9		
100 (sal de HCl)			1,2	0,9	
100 (sal de MSA)			1,1	1,8	5,1
109		2,5	4,0	4,1	
109 (sal de MSA)		2,1	3,8	5,7	

5 En el modelo de hemorragia de la cola de rata, el compuesto 100 no prolongó el tiempo de hemorragia ni siquiera a 10 mg/kg en comparación con el control de vehículo. Por otro lado, rivaroxabán provocó la prolongación del tiempo de hemorragia de tres a cuatro veces incluso a 1,25 mg/kg. Por tanto, se confirmó que los compuestos de fórmula I reducían el efecto secundario (hemorragia) significativamente. Además, pueden formularse compuestos de fórmula I como una sal usando un ácido tal como ácido metanosulfónico o HCl de modo que puede mejorarse la solubilidad acuosa. Se midió la solubilidad acuosa mediante el siguiente experimento.

Ejemplo experimental 3: Medición de la solubilidad acuosa

10 Se sometieron a prueba los compuestos 100 y 109, los derivados de oxazolidinona representativos con grupo amidoxima cíclica (100) y grupo amidrazona cíclica (109) de fórmula I de la presente invención, en forma de clorhidrato o metanosulfonato (MSA) para determinar la solubilidad acuosa y se muestran los resultados en la tabla 3. Se usó rivaroxabán representado por la fórmula A como fármaco de comparación.

[Tabla 3]

Solubilidad acuosa de los compuestos 100 y 109 en forma de clorhidrato y metanosulfonato

Compuestos	Solubilidad acuosa (mM)
Rivaroxabán	< 0,05
100-HCl	12
100-MSA	> 20
109-HCl	6
109-MSA	> 20

15 Tal como se muestra en la tabla 3, el derivado de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica (100) o amidrazona cíclica (109) de fórmula I de la presente invención tiene una gran ventaja al prepararse en forma de sal, y por tanto puede tener una excelente solubilidad acuosa 200 veces mayor que la de rivaroxabán, el material de control. Este resultado indica que los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica de fórmula I de la presente invención tienen una alta utilidad como composición para la administración oral y la inyección.

20 Tal como se explicó anteriormente en el presente documento, los derivados de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica de fórmula I de la presente invención no muestran casi nada de hemorragia, uno de los efectos secundarios graves del fármaco convencional tal como rivaroxabán, pero tienen una actividad de inhibición similar a la de rivaroxabán, y tienen una excelente solubilidad, de modo que pueden tener una excelente utilidad como composición para la administración oral y la inyección.

Aplicabilidad industrial

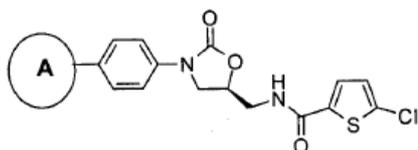
25 Los derivados de oxazolidinona novedosos con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representados por la fórmula I de la presente invención pueden ser un fármaco muy seguro que no aumenta la hemorragia, el efecto secundario grave de rivaroxabán que es el material de control en esta invención, y tienen una solubilidad acuosa mayor que la de rivaroxabán, de modo que pueden desarrollarse fácilmente como composición para la administración oral o la inyección.

30

REIVINDICACIONES

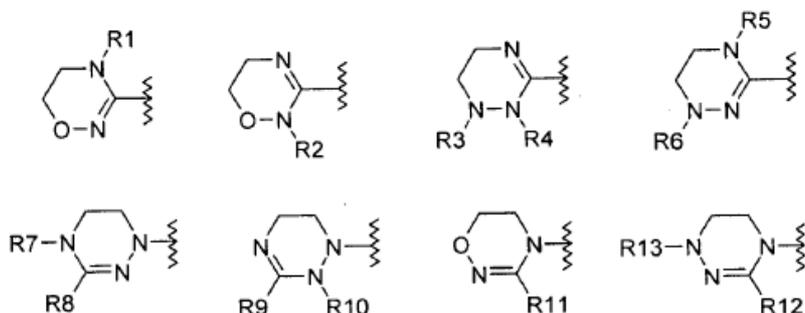
1. Derivado de oxazolidinona con grupo amidoxima cíclica o amidrazona cíclica representado por la fórmula I, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula I]



5

en la que, el anillo A es un residuo seleccionado del grupo que consiste en la siguiente estructura;



10

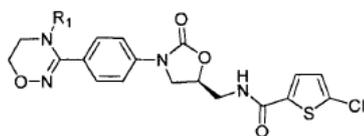
de R₁ a R₁₂, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo (C₆-C₁₂) o heteroarilo (C₄-C₁₂) que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o R₃ y R₄ forman un anillo conectándose con alquileno (C₃-C₅), el átomo de carbono del alquileno puede estar sustituido con carbonilo, y el alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo de R₁ a R₁₂ puede estar sustituido con uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₇), haloalquilo (C₁-C₇), alcoxilo (C₁-C₇) y halógeno;

15

R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), formilo, alquilcarbonilo (C₁-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₇) o arilo (C₆-C₁₂).

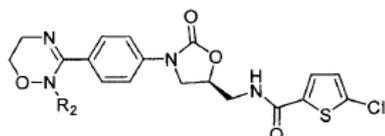
2. Derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el derivado de oxazolidinona se selecciona de las siguientes fórmula II a fórmula XI.

[Fórmula II]

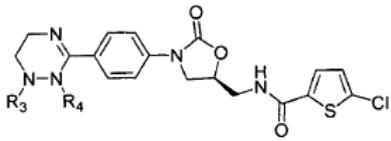


20

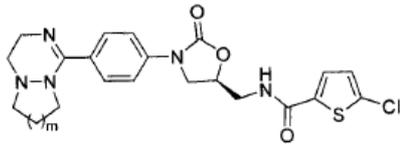
[Fórmula III]



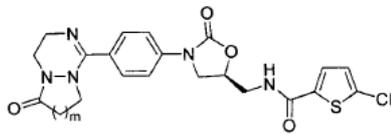
[Fórmula IV]



[Fórmula V]

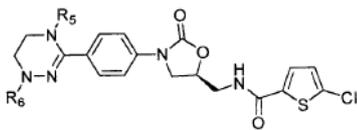


[Fórmula VI]

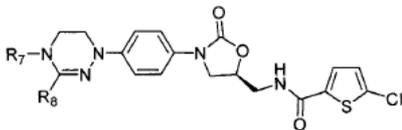


5

[Fórmula VII]

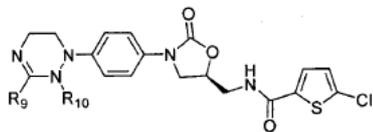


[Fórmula VIII]

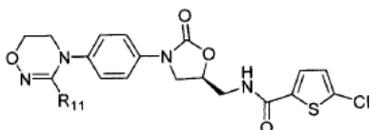


10

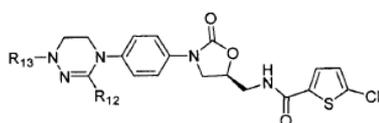
[Fórmula IX]



[Fórmula X]



[Fórmula XI]

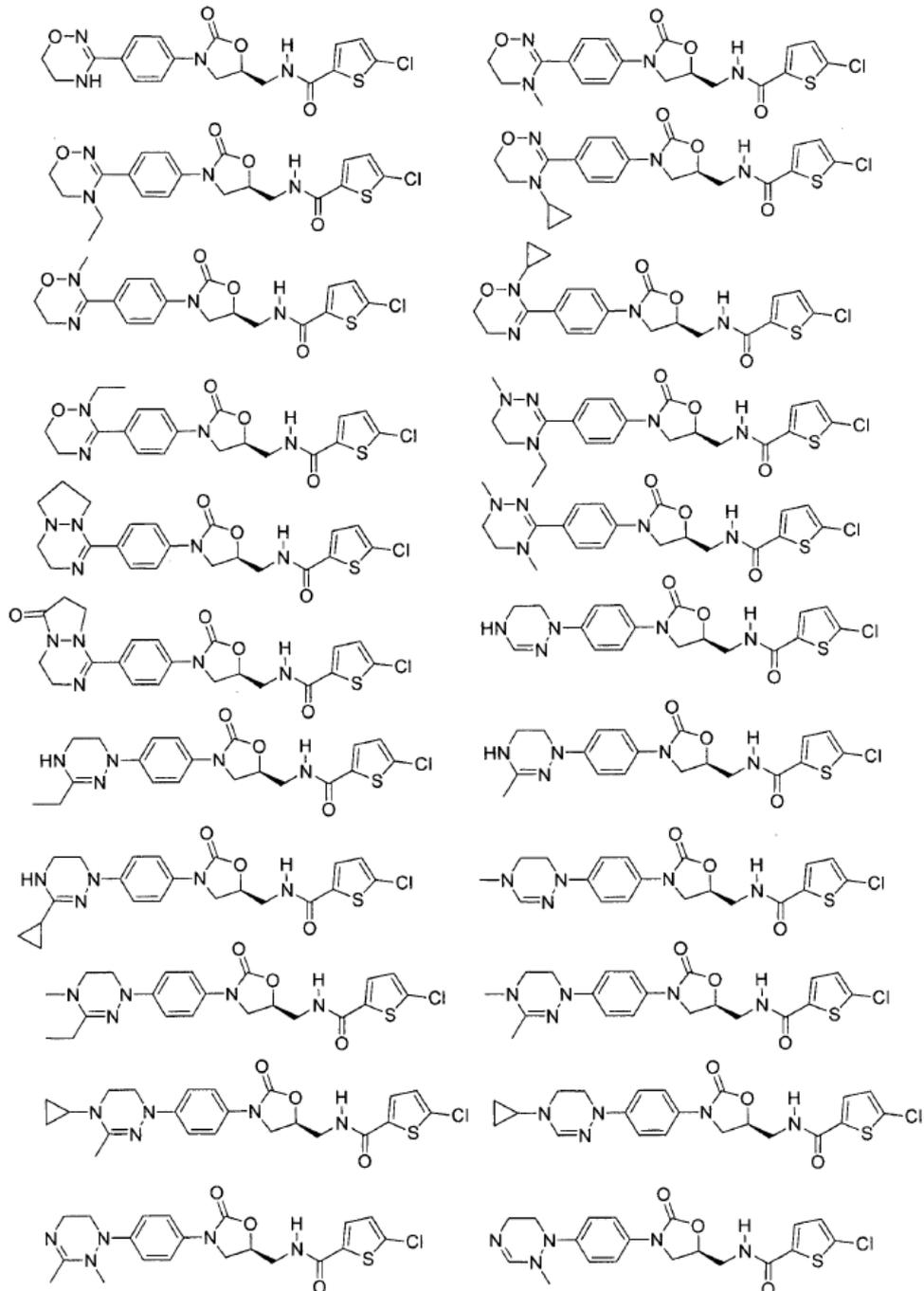


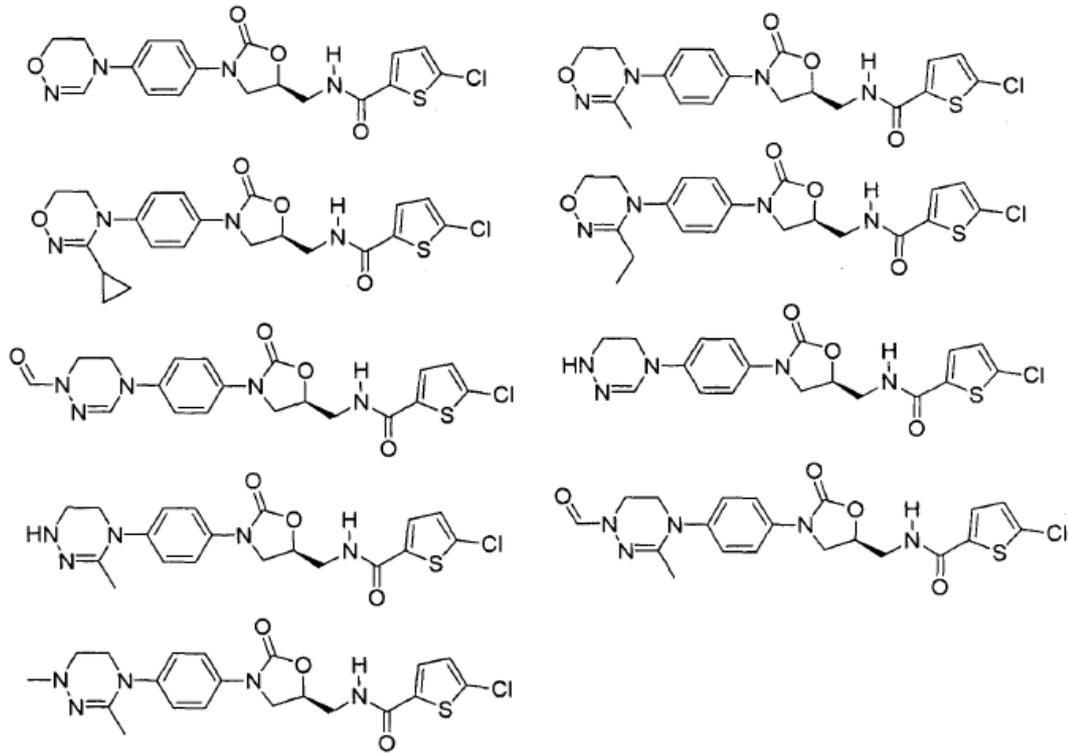
15

en las que,

de R₁ a R₁₂, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₇) o cicloalquilo (C₃-C₇); R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), formilo o alquilcarbonilo (C₁-C₇); y m es un número entero de desde 1 hasta 3.

- 5 3. Derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que de R₁ a R₁₂, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R₁₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, formilo o acetilo; y m es un número entero de 1.
- 10 4. Derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que dicho derivado de oxazolidinona se selecciona de los siguientes compuestos.





5. Composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4 para su uso como anticoagulante.
- 5 6. Composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, para su uso como anticoagulante para prevenir o tratar trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamación, accidente cerebrovascular, angina de pecho, reestenosis, claudicación intermitente, flebotrombosis, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia miocárdica o tromboembolia.
- 10 7. Composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, en combinación con un fármaco trombolítico, para su uso como anticoagulante para prevenir o tratar arteriopatía coronaria, arteriopatía cerebral o arteriopatía periférica.
- 15 8. Composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazolidinona, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, para su uso como anticoagulante para conservar sangre, plasma o hemoderivados *in vitro*.

Fig. 1

