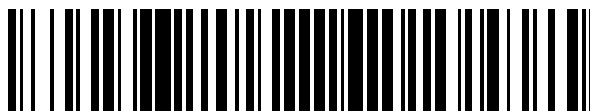


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 489**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2007** **PCT/EP2007/009068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2008** **WO08052671**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2007** **E 07819133 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017** **EP 2099453**

54 Título: **Terapia combinada de oxazolidinonas sustituidas**

30 Prioridad:

02.11.2006 DE 102006051625

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

29.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PERZBORN, ELISABETH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 644 489 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

Terapia combinada de oxazolidinonas sustituidas

La presente invención se refiere a una combinación de A) 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida con B) ácido acetilsalicílico (aspirina) y C) clopidogrel, a un procedimiento para la preparación de esta combinación y a su uso como medicamento, en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Las oxazolidinonas de fórmula (I) actúan en particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguínea Xa (FXa) y como anticoagulantes (compárese el documento WO 01/47919). Las combinaciones de inhibidores FXa con inhibidores de la agregación de plaquetas, anticoagulantes, fibrinolíticos, hipolipemiantes, agentes terapéuticos coronarios y/o vasodilatadores se describen en los documentos WO 03/000256 y DE 10129725.

Un efecto antitrombótico de los inhibidores del factor Xa ha podido comprobarse en numerosos modelos animales (compárese U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, European Journal of Pharmacology 2000, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, Exp. Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 799; J. Ruef, HA. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 781; MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, Thrombosis Research 2002, 106, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, J. Current Opinion in Drug Discovery& Development 2004, 7, 460-469) así como en estudios clínicos en pacientes (The Ephesus Study, blood 2000, Vol 96, 490a; The Penthifra Study, blood 2000, Vol 96, 490a; The Pentamaks Study, blood 2000, Vol 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, blood 2000, Vol 96, 491a). Los inhibidores del factor Xa pueden utilizarse por tanto de manera preferente en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Los inhibidores FXa selectivos muestran una ventana terapéutica amplia. En múltiples estudios experimentales en animales pudo verse que los inhibidores FXa muestran en modelos de trombosis un efecto antitrombótico sin actuar, o haciéndolo solo levemente, de manera prolongada en tiempos de hemorragia (compárese. R. J. Leadly, Coagulationfactor Xa inhibition: biological background and rationale, Curr Top Med Chem 2001; 1, 151-159).

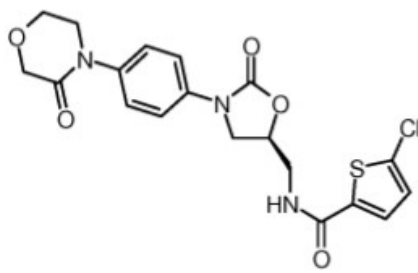
El rivaroxabán (BAY 59-7939) es un inhibidor de factor Xa (FXa) directo nuevo que puede encontrarse en el desarrollo clínico, que ha de usarse para el tratamiento y la prevención de enfermedades tromboembólicas. En estudios experimentales en animales (Perzborn, E, Srassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A, In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939- an oral, direct Factor Xa inhibitor. JTH 2005; 3: 514-521) así como en estudios clínicos (Kubitza D, Haas S, Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. Expert Opin Investig Drugs 2006; 15: 843-855) se mostró el efecto antritrombótico de rivaroxabán.

En estudios clínicos ha podido demostrarse que la terapia con inhibidores de la agregación de plaquetas, como aspirina (ácido acetilsalicílico) (Antithrombotic Trialists Collaboration; Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86), Clopidogrel (CAPRIE Steering Committee; A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39) y en particular su combinación (Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (Cure) study. Circulation 2003; 108: 1682-7; Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21) conduce a una reducción de los accidentes isquémicos (como infarto de miocardio, ataque cerebral). No obstante, a pesar de la clara mejora, la terapia con inhibidores de la agregación de plaquetas queda limitada en su efecto.

Se ha descubierto ahora de manera sorprendente que la combinación de 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida con ácido acetilsalicílico y clopidogrel posee propiedades interesantes y se adecua mejor para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas que los principios activos individuales solos, que la combinación de 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida con ácido acetilsalicílico, la combinación de 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida con clopidogrel o la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

Es por tanto objeto de la invención la combinación de

A) 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (rivaroxabán) de la fórmula



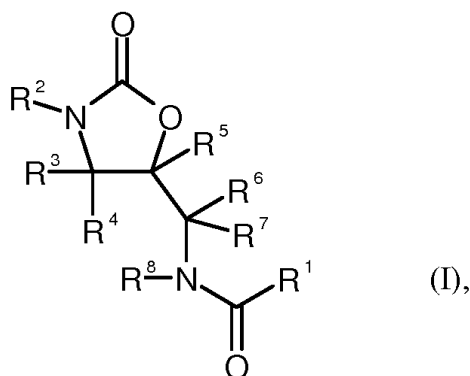
con

B) ácido acetilsalicílico y

C) clopidogrel.

- 5 Se entiende por "combinaciones" en el sentido de la invención no solo las formas farmacéuticas que contienen todos los componentes (denominadas combinaciones fijas) y envases de combinaciones que contienen separados entre sí los componentes, sino también componentes aplicados mezclados simultánea o sucesivamente en caso de que se usen para la profilaxis y/o el tratamiento de la misma enfermedad.

Las oxazolidinonas son por ejemplo, compuestos de la fórmula (I)



10

en la cual

R¹ representa tiofeno eventualmente benzocondensado (tienilo), que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces;

R² representa un resto orgánico cualquiera;

15 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

así como sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Las oxazolidinonas son por ejemplo, compuestos de la fórmula (I), en la cual

R¹ representa tiofeno eventualmente benzocondensado (tienilo), que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; amino; aminometilo; alquilo (C₁-C₈) que puede estar eventualmente sustituido a su vez una o varias veces con halógeno; cicloalquilo (C₃-C₇); alcoxilo (C₁-C₈); imidazolinilo; -C(=NH)NH₂; carbamoilo; y mono- y dialquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

R² representa uno de los siguientes grupos:

A-

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

25

30

el resto "A" representa arilo (C₆-C₁₄), de manera preferente arilo (C₆-C₁₀), en particular fenilo o naftilo, de manera muy particularmente preferente fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena, en particular hasta 2 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena del grupo de S, N, NO (N-óxido) y O;

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

el resto "M" representa -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- o un enlace covalente;

en los que

los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos pueden estar eventualmente sustituidos respectivamente una o varias veces con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanóilo (C₁-C₆); cicloalcanóilo (C₃-C₇); aril (C₆-C₁₄)-carbonilo; heteroaril (C₅-C₁₀)-carbonilo; alcanoil (C₁-C₆)-oximetiloxilo; hidroxialquil (C₁-C₄)-carbonilo; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹; alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇),

pudiendo estar eventualmente sustituidos a su vez alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇) con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

v significa o bien 0 o 1 y

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanóilo (C₁-C₄), carbamoilo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,

y/o

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

R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos y significan con independencia entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), dialquil (C₁-C₄)-aminoalquilo (C₁-C₄), -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ o -COR³³,

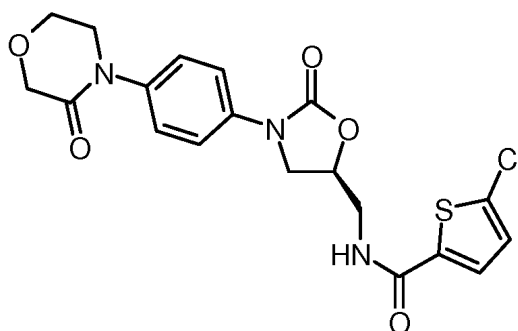
en los que

R³³ significa alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilalquilo (C₁-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alcanoil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₈) que puede estar eventualmente sustituido con fenilo o acetilo, arilo (C₆-C₁₄), heteroarilo (C₅-C₁₀), trifluorometilo, tetrahidrofurano o butirolactona,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Es de igual manera muy particularmente preferente a este respecto el compuesto con la siguiente fórmula



y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Hasta ahora se han descrito oxazolidinonas esencialmente solo como antibióticos, de manera aislada también como inhibidores de MAO y antagonistas de fibrinógeno (visión general: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), siendo esencial aparentemente para el efecto antibacteriano un pequeño grupo 5-[acilaminometilo] (preferentemente 5-[acetilaminometilo]).

Las aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas sustituidas en las que el átomo de N del anillo de oxazolidinona puede estar unido a un resto fenilo sustituido una o varias veces y que en la posición 5 del anillo de oxazolidinona pueden presentar un resto N-metil-2-tiofenocarboxamida no sustituido, así como su uso como sustancias de acción antibacteriana, son conocidas de los documentos de patente estadounidenses US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 y US-A-5 565 571.

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

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir, dependiendo del patrón de sustitución, en formas estereoisoméricas que se comportan o bien como objeto e imagen especular (enantiómeros) o no como objeto e imagen especular (diastereómeros). Están comprendidos tanto los enantiómeros o diastereómeros como sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse al igual que los diastereómeros de modo conocido en los componentes individuales estereoisoméricos.

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

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

Pueden citarse como sales farmacéuticamente aceptables también sales con bases habituales como por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas como por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etilidipropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina o metilpiperidina.

Se denominan "hidratos" aquellas formas de los compuestos de la fórmula (I) anterior que forman un compuesto molecular (solvato) en estado sólido o líquido mediante hidratación con agua. En los hidratos, las moléculas de agua están adsorbidas por valencias secundarias mediante fuerzas intermoleculares, en particular los denominados enlaces de puente de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen agua en forma de la denominada agua de cristalización en proporciones estequiométricas, no teniendo que ser equivalentes las moléculas de agua en lo que se refiere a su estado de enlace. Son ejemplos de hidratos sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Se tienen en consideración de forma similar también los hidratos de sales de los compuestos según la invención.

Como "profármacos" se denominan aquellas formas de los compuestos de la fórmula (I) anterior que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que pueden transformarse en la forma correspondiente biológicamente activa (por ejemplo, de modo metabólico, solvolítico u otro).

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

Alquilo (C₁-C₈) representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se derivan análogamente de esta definición los correspondientes grupos alquilo con menos átomos de carbono como por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄). En general es válido que se prefiere alquilo (C₁-C₄).

Deriva también de esta definición el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos como por ejemplo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoilalquilo, aminoalquilo o alquilaminoalquilo.

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

Deriva también de esta definición el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos como por ejemplo, cicloalcanoilo.

- 10 Alquenilo (C₂-C₆) representa un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

- 15 Alcoxilo (C₁-C₈) representa un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo, n-hexoxilo, n-heptoxilo y n-octoxilo. Derivan análogamente también de esta definición los correspondientes grupos alcoxilo con menos átomos de carbono como por ejemplo, alcoxilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₄). En general, es válido que se prefiere alcoxilo (C₁-C₄).

Deriva también de esta definición el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos como por ejemplo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo y alcoxicarbonilo.

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

- 25 Alcanoilo (C₁-C₆) representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno unido por doble enlace y está unido por la posición 1. Se citan como ejemplos: formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, i-butililo, pivaloilo y n-hexanoilo. Derivan análogamente de esta definición los correspondientes grupos alcanoilo con menos átomos de carbono como por ejemplo, alcanoilo (C₁-C₅), alcanoilo (C₁-C₄) y alcanoilo (C₁-C₃). En general, es válido que se prefiere alcanoilo (C₁-C₃).

- 30 Deriva también de esta definición el significado del correspondiente componente de otros sustituyentes más complejos como por ejemplo, cicloalcanoilo y alcanoilalquilo.

Cicloalcanoilo (C₃-C₇) representa un resto cicloalquilo como se define anteriormente de 3 a 7 átomos de carbono que está unido por un grupo carbonilo.

- 35 Alcanoil (C₁-C₆)-oximetiloxilo representa un resto alcanoiloximetiloxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: acetoximetiloxilo, propionoximetiloxilo, n-butiroximetiloxilo, i-butiroximetiloxilo, pivaloioximetiloxilo y n-hexanoiloximetiloxilo. Derivan análogamente de esta definición los correspondientes grupos alcanoiloximetiloxilo con menos átomos de carbono como por ejemplo, alcanoil (C₁-C₃)-oximetiloxilo. En general es válido que se prefiere el alcanoil (C₁-C₃)-oximetiloxilo.

- 40 Arilo (C₆-C₁₄) representa un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno. Derivan análogamente de esta definición los correspondientes grupos arilo con menos átomos de carbono como por ejemplo, arilo (C₆-C₁₀). En general es válido que se prefiere el arilo (C₆-C₁₀).

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

- 45 Heteroarilo (C₅-C₁₀) o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena del grupo de S, O, N y/o NO (N-óxido) representa un compuesto heteroaromático mono- o bicíclico que está unido por un átomo de carbono de anillo del compuesto heteroaromático, eventualmente también por un átomo de nitrógeno de anillo del compuesto heteroaromático. Se citan como ejemplos: piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo y quinazolinilo. Derivan análogamente de esta definición los correspondientes heterociclos con menor tamaño de anillo como por ejemplo, heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros. En general es válido que se prefieren heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros como por ejemplo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo.

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

Un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, mono- o bicíclico, eventualmente benzocondensado de 3 a 9 miembros con hasta 3 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena del grupo de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y/u O representa un heterociclo que puede contener uno o varios dobles enlaces, que puede ser monocíclico o bicíclico, al que puede estar condensado en dos átomos de carbono de anillo adyacentes un anillo de benceno y que está unido por un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. Se citan como ejemplos: tetrahidrofuro, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, N-óxido de morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo y ciclohexilo. Se prefieren piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

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

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el documento WO 01/47919.

Un compuesto A) preferente de la fórmula (1) para el uso en combinaciones es 5-Cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida (rivaroxabán), el compuesto del ejemplo 44.

Un compuesto C) particularmente preferente de un antagonista de receptor de ADP, en particular de un bloqueador de receptor P₂Y₁₂, es clopidogrel (Plavix).

- 15 Un inhibidor FXa de baja dosificación, como rivaroxabán (ejemplo 44), en la combinación con ácido acetilsalicílico y un antagonista de receptor de ADP, como clopidogrel, conduce a un efecto antitrombótico sinérgico potente y supera el efecto de la combinación de oxazolidinonas de la fórmula (I) con ácido acetilsalicílico o de la combinación de oxazolidinonas de la fórmula (I) con un antagonista de receptor de ADP, así como de la combinación de ácido acetilsalicílico y un antagonista de receptor de ADP solos. El rivaroxabán, suministrado en dosis, que como uso
20 único no muestran efecto antitrombótico, conduce en combinación con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, un bloqueador de receptor P₂Y₁₂ (antagonista de receptor de ADP), a una notable mejora de efecto del efecto antitrombótico de los inhibidores de la agregación de plaquetas en un modelo de trombosis.

Las combinaciones según la invención son adecuadas en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

- 25 Forman parte de las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención en particular enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, del inglés ST elevation myocardial infarction) y sin elevación del segmento ST (non STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis de venas profundas y trombosis de
30 venas renales, ataques isquémicos transitorios, ictus trombotico y tromboembólico.

Las combinaciones según la invención se adecuan por lo tanto también para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, como por ejemplo isquemias cerebrales, apoplejías y tromboembolias sistémicas e isquemias, en el caso de pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes, como por ejemplo, fibrilación auricular, y en aquellos que se someten a una cardioversión, así como para la prevención y el tratamiento
35 de tromboembolias cardiogénicas, como por ejemplo isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en el caso de pacientes con enfermedades de las válvulas del corazón o válvulas cardíacas artificiales.

Las combinaciones según la invención son adecuadas además de ello para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC, del inglés Disseminated Intravascular Coagulation).

- 40 Se dan también complicaciones tromboembólicas en el caso de anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones extracorpóreas, como hemodiálisis, así como de prótesis valvulares cardíacas.

Teniéndose en consideración además de ello las combinaciones según la invención también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias, como enfermedades reumáticas del sistema musculoesquelético, además de ello igualmente para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.

- 45 Las combinaciones según la invención pueden usarse además de ello también para la inhibición del crecimiento tumoral y la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, como por ejemplo, tromboembolias venosas, en el caso de pacientes con tumores, en particular aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimio o radioterapia.

- 50 Las sustancias activas de las combinaciones individuales se conocen en la bibliografía y pueden obtenerse en su mayoría comercialmente. Pueden usarse eventualmente, así como las oxazolidinonas de la fórmula (I), en dosis de actuación subterapéutica.

Para la aplicación de las combinaciones según la invención se tienen en consideración todas las formas de aplicación habituales. De forma preferente se realiza la administración por vía oral, lingual, sublingual, bucal, rectal,

tópica o parenteral (es decir, evitando el tracto intestinal, así pues por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intracutánea, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular).

- 5 Pertencen a la presente invención preparados farmacéuticos, los cuales además de coadyuvantes y/o vehículos no tóxicos farmacéuticamente inertes adecuados, contienen una o varias combinaciones según la invención o están compuestos por una combinación según la invención, así como procedimientos para la preparación de estos preparados.

Las combinaciones según la invención deben estar presentes en los preparados farmacéuticos anteriormente indicados en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5, de manera preferente de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

- 10 Los preparados farmacéuticos anteriormente indicados pueden contener, además de las combinaciones según la invención, también otros principios activos farmacéuticos.

La preparación de los preparados farmacéuticos anteriormente indicados puede realizarse de modo habitual según procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante mezclado del principio activo o los principios activos con el o los vehículos.

- 15 En general ha resultado ser ventajoso administrar las combinaciones según la invención en cantidades totales de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, de manera preferente de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, eventualmente en forma de varias tomas individuales, para conseguir los resultados deseados

- 20 A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades anteriormente citadas, en concreto en dependencia del peso corporal, del tipo de modo de administración, del tipo y gravedad de la enfermedad, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. Puede ser aconsejable, por ejemplo en caso de administración de cantidades grandes, repartir ésta a lo largo del día, en concreto en varias tomas individuales o en forma de infusión continua.

Son por tanto objeto adicional de la invención las combinaciones anteriormente definidas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

Son objeto adicional de la invención medicamentos que contienen al menos una de las combinaciones que se han definido con anterioridad y eventualmente otros principios farmacéuticos.

- 30 Es objeto adicional de la invención el uso de las combinaciones anteriormente definidas para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades anteriormente descritas, preferentemente de enfermedades tromboembólicas, en particular de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, del inglés ST elevation myocardial infarction) y sin elevación del segmento ST (non STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis de venas profundas y trombosis de venas renales, ataques isquémicos transitorios, ictus trombótico y tromboembólico.

Los datos porcentuales de los siguientes ejemplos se refieren respectivamente al peso; las partes son partes en peso.

Ejemplos

- 40 **A. Valoración de la eficacia fisiológica**

1. Eficacia fisiológica de los compuestos de la fórmula (I)

Los compuestos de fórmula la (I) actúan en particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguínea Xa y no inhiben o solo lo hacen en caso de concentraciones claramente elevadas también otras serinproteasas como trombina, plasmina o tripsina.

- 45 Se denominan como "selectivos" aquellos inhibidores del factor de coagulación sanguínea Xa en los que los valores de CI_{50} para la inhibición del factor Xa frente a los valores de CI_{50} para la inhibición de otras serinproteasas, en particular trombina, plasmina y tripsina, son 100 veces, preferentemente 500 veces, en particular 1.000 veces menores, haciéndose referencia en los procedimientos de ensayo para la selectividad a los procedimientos de ensayo descritos a continuación de los ejemplos A-1) a.1) y a.2).

- 50 Las propiedades biológicas particularmente ventajosas de los compuestos de la fórmula (I) pueden comprobarse mediante los siguientes procedimientos.

a) Descripción del ensayo (in vitro)**a. 1) Medición de la inhibición del factor Xa**

Se midió la actividad enzimática del factor Xa humano (FXa) mediante la reacción de un sustrato cromógeno específico para el FXa. En este caso se escinde el factor Xa del sustrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se llevaron a cabo de la siguiente manera en placas de microtitulación.

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

a. 2) Determinación de la selectividad

Para la detección de la inhibición de FXa selectiva, se analizaron las sustancias de ensayo en lo que se refiere a su inhibición de otras serinproteasas humanas como trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l), se disolvieron estas enzimas en tampón Tris (100 mmol/l, 20 mmol/l $CaCl_2$, pH = 8,0) y se incubaron durante 10 minutos con sustancia de ensayo o disolvente. A continuación, se inició la reacción enzimática mediante la adición de los correspondientes sustratos cromógenos específicos (Chromozym Thrombin® de la empresa Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® de la empresa Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® de la empresa Boehringer Mannheim) y se determinó la extinción a 405 nm después de 20 minutos. Se llevaron a cabo todas las determinaciones a 37 °C. Se compararon las extinciones de las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo con las muestras de control sin sustancia de ensayo y se calcularon a partir de ello los valores de Cl_{50} .

a. 3) Determinación del efecto anticoagulante

Se determinó el efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo in vitro en plasma humano. Para ello se recogió sangre humana usando una solución de citrato de sodio de 0,11 M como patrón en una proporción de mezcla de citrato de sodio/sangre de 1/9. Se mezcló bien la sangre inmediatamente después de su extracción y se centrifugó durante 10 minutos aproximadamente a 2000 g. Se separó por pipeteado el sobrenadante. Se determinó el tiempo de protrombina (PT, sinónimos: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (Neoplastin® de la empresa Boehringer Mannheim). Se incubaron los compuestos de ensayo durante 10 minutos a 37 °C con el plasma. A continuación, se desencadenó la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determinó el momento del inicio de la coagulación. Se estableció la concentración de sustancia de ensayo que causa una duplicación del tiempo de protrombina.

2. Eficacia fisiológica de las combinaciones de compuestos de la fórmula (I)**a) Determinación del efecto antitrombótico en un modelo de derivación arteriovenosa en ratas**

Se anestesiaron ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB: WU) mediante administración intraperitoneal de una solución de Rompun/Ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). Se desencadenó la formación de trombo en una derivación arteriovenosa en la cual se incluía un hilo trombogénico, de acuerdo con el procedimiento descrito por PC Wong et al. (Wong PC, Crain EJ, Ngan O, Watson CA, Racanelli A. Antithrombotic actions of selective inhibitors of blood coagulation factor Xa in rat models of thrombosis Thrombosis Research 1996; 83: 117-126). Para ello se diseccionaron la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. En la arteria se colocó un catéter de polietileno de 8 cm de longitud (PE60, Becton-Dickinson), seguido de un tubo flexible de Tygon (R-3606, ID 3.2mm, Kronlab) de 6 cm de longitud, con un hilo de nailon rugoso, trombogénico y dispuesto con doble lazada (60 x 0,26 mm, Berkley Trilene). En la vena yugular se colocó un catéter de polietileno de 2 cm de longitud (PE60, Becton-Dickinson) y se unió a través de un catéter de polietileno de 6 cm de longitud (PE160, Becton-Dickinson) con el tubo flexible de Tygon. Los tubos flexibles se llenaron con una solución salina fisiológica antes de la apertura de la derivación. Se mantuvo la circulación extracorpórea durante 15 minutos. Se retiró entonces la derivación y se pesó el hilo de nailon con el trombo directamente. El peso en vacío del hilo de nailon se había establecido antes del inicio del ensayo. El inhibidor de FXa (como rivaroxabán) se suministró a los animales de forma intravenosa y ácido acetilsalicílico (ASS) y/o antagonista de receptor de ADP (como clopidogrel) oralmente mediante sonda gástrica antes de iniciarse la circulación extracorpórea.

Tabla 1: efecto antitrombótico sinérgico de la combinación de una oxazolidinona de la fórmula (I) con ácido acetilsalicílico y con un antagonista de receptor de ADP

Substancia	Ejemplo 44	Clopi + ASS	Ejemplo 44 + clopi + ASS
[mg/kg]	0.01 iv	1 po + 3 po	0.01 iv + 1 po + 3 po
Reducción de trombo [%]	18	20	43
	p > 0.05 sin efecto	p > 0.05 sin efecto	p < 0.001 efecto
[mg/kg]	0.03 iv	1 po + 3 po	0.03 iv + 1 po + 3 po
Reducción de peso de trombo [%]	20	26	43
	p > 0.05 sin efecto	p < 0.05 efecto bajo	p < 0.001 efecto
Clopi = clopidogrel, ASS= ácido acetilsalicílico (aspirina)			

Como se muestra en la tabla 1, se consigue con la combinación de rivaroxabán (ejemplo 44) con ácido acetilsalicílico y un bloqueador del receptor de ADP, como clopidogrel, un efecto sinérgico, es decir, los tres componentes se refuerzan mutuamente en su efecto. En la dosificación individual, el rivaroxabán (ejemplo 44) no tiene efecto y la combinación de los dos inhibidores de la agregación tampoco es eficaz o tiene una eficacia solo muy reducida. La combinación de los tres compuestos conduce por el contrario a una reducción muy significativa del peso del trombo. Mediante la combinación de oxazolidinonas de la fórmula (I) con ácido acetilsalicílico y con un bloqueador de receptor de ADP puede mejorarse por lo tanto en gran medida la terapia antitrombótica.

B. Ejemplos de preparación

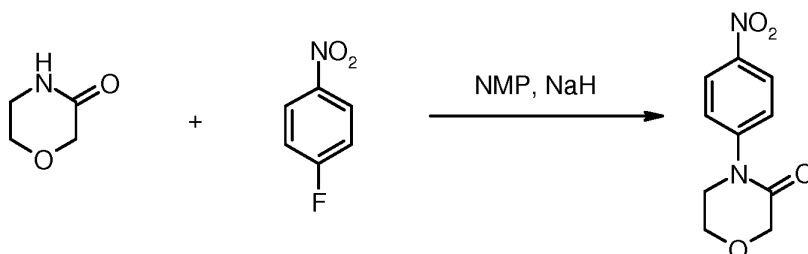
Compuestos de partida

Se describe la representación de 3-morfolinona en el documento US 5 349 045.

Se describe la representación de N-(2,3-epoxipropil)ftalimida en J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8483.

Las anilinas sustituidas pueden obtenerse haciendo reaccionar por ejemplo, 4-fluoronitrobenzono, 2,4-difluoronitrobenzono o 4-cloronitrobenzono con las correspondientes aminas o amidas en presencia de una base. Esto puede efectuarse también usando catalizadores de Pd como Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2035) o cobre (Renger, Synthesis 1985, 856; Aebischer et al., "Heterocycles" 1998, 48, 2225). Igualmente, pueden transformarse productos aromáticos halogenados sin grupo nitro en primer lugar en las correspondientes amidas, para nitrarse a continuación en posición 4 (documento US 3279880).

I. 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenzono

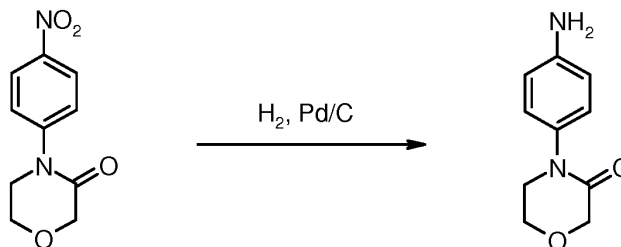


Se disuelven 2 moles (202 g) de morfolin-3-ona (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) en 21 de N-metilpirrolidona (NMP). Durante un periodo de 2 h se realiza entonces la adición en porciones de 88 g (2,2 moles) de hidruro de sodio (al 60 % en parafina). Después de terminada la formación de hidrógeno, se añaden gota a gota con enfriamiento a temperatura ambiente 282 g (2 moles) de 4-fluoronitrobenzono durante 1 h y se agita posteriormente la mezcla de reacción durante una noche. Acto seguido se separan por destilación a 12 milibares y 76 °C 1,7 l g del volumen de líquido, se vierte el residuo sobre 21 de agua y se extrae esta mezcla dos veces con 11 de acetato de etilo cada vez. Después del lavado de las fases orgánicas combinadas con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa por destilación en vacío el disolvente. Se realiza la purificación mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) y posterior cristalización en acetato de etilo. El producto se presenta en forma de 78 g de un sólido incoloro a amarillado a 17,6 % del valor teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,86 (m, 2H, CH₂CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂CH₂), 4,49 (s, 2H, CH₂CO), 7,61 (d, 2H, ³J= 8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2H, ³J= 8,95 Hz, CHCH).

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

5 II. 4-(4-morfolin-3-onil)anilina



Se disuelven 63 g (0,275 moles) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenceno en 200 ml de tetrahidrofurano en un autoclave, se mezclan con 3,1 g de Pd/C (al 5%) y se hidrogena durante 8 h a 70 °C a una presión de hidrógeno de 50 bares. Después de filtrar el catalizador, se separa por destilación el disolvente en vacío y se purifica el producto mediante cristalización de acetato de etilo. El producto se presenta en forma de 20 g como un sólido incoloro a azulado a 37,6 % del valor teórico.

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

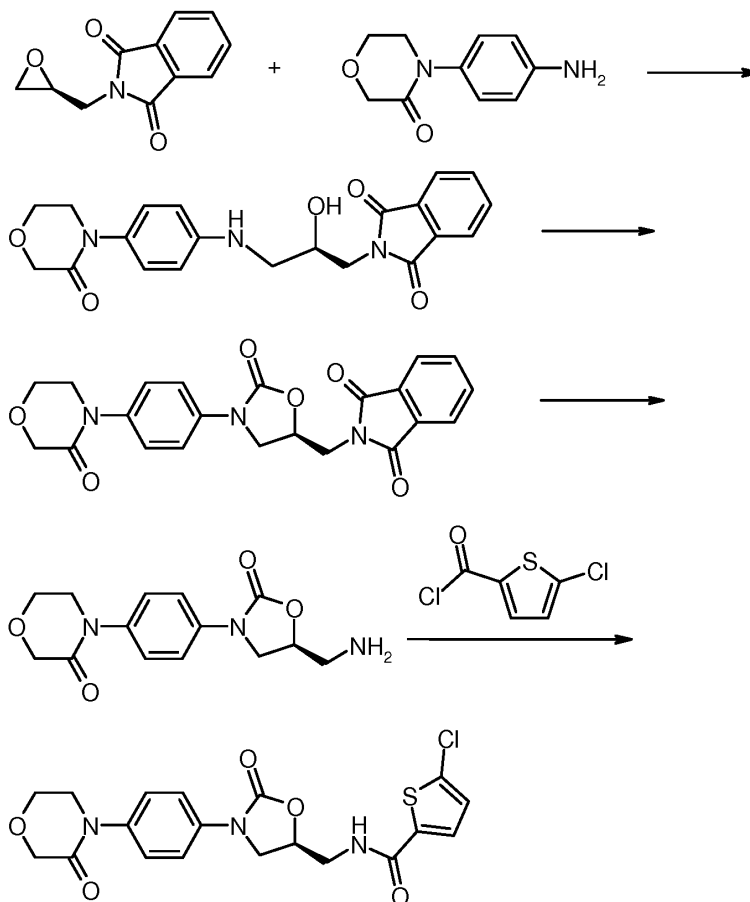
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,67 (m, 2H, CH₂CH₂), 3,99 (m, 2H, CH₂CH₂), 4,27 (s, 2H, CH₂CO), 6,68 (d, 2H, ³J= 8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2H, ³J= 8,71 Hz, CHCH).

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

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 44

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



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

Se calienta a reflujo durante 14 h una suspensión de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (A. Gutcait et al. Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641) (5,68 g, 27,9 mmol) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmol) en etanol-agua (9:1, 140 ml) (el sedimento se disuelve, después de un tiempo nueva formación de sedimento). Se separa por filtración el sedimento (producto deseado), se lava tres veces con dietiléter y se seca. Se concentran las aguas madre combinadas en vacío y después de la adición de una segunda porción de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,84 g, 14,0 mmol), se suspenden en etanol-agua (9:1, 70 ml) y se calienta a reflujo durante 13 h (el sedimento se disuelve, después de un tiempo nueva formación de sedimento). Se separa por filtración el sedimento (producto deseado), se lava tres veces con dietiléter y se seca. Rendimiento total: 10,14 g, 92 % del valor teórico.

EM (ESI): m/z (%) = 418 ([M+Na]⁺, 84), 396 ([M+H]⁺, 93);
HPLC (procedimiento 3): tr (%) = 3,34 (100).

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

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

EM (ESI): m/z (%) = 422 ([M+H]⁺, 100);
HPLC (procedimiento 4): tr (%) = 3,37 (100).

c) 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida:

Se añade gota a gota a temperatura ambiente metilamina (al 40 % en agua, 10,2 ml, 0,142 moles) a una suspensión de la oxazolidinona (4,45 g, 10,6 milimoles) en etanol (102 ml). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 1 h y se concentra en vacío. Se utiliza el producto bruto sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Se añade gota a gota cloruro del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (2,29 g, 12,7 milimoles) a una solución de la amina en piridina (90 ml) en atmósfera de argón a 0 °C. Se elimina el enfriamiento con hielo y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente y se mezcla con agua. Después de añadir diclorometano y separar las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas (sulfato de sodio), se filtran y se concentran en vacío. Se purifica el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla de diclorometano-metanol). Rendimiento total: 3,92 g, 86 % del valor teórico.

P.f.: 232-233 °C;

RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 9,05-8,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, J = 6,1 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H);

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

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

[α]_D²⁵ = -38° (c 0,2985, DMSO); ee: 99 %.

Cl₅₀: 0,7 nM.

Parámetros de HPLC y parámetros de CL-EM de los datos de HPLC y CL-EM dados en los ejemplos precedentes (la unidad del tiempo de retención (tr) es minutos):

[1] Columna: Kromasil C18, temperatura de L-R: 30 °C, flujo = 0,75 mlmin⁻¹, eluyente: A = 0,01 M HClO₄, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98 % de A -> 4,5 min 10 % de A -> 6,5 min 10 % de A.

[2] Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura de L-R: 30 °C, flujo = 0,75 mlmin⁻¹, eluyente: A = 0,01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 90 % de A -> 4,5 min 10 % de A -> 6,5 min 10 % de A.

[3] Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura de L-R: 30 °C, flujo = 0,75 mlmin⁻¹, eluyente: A = 0,005 M HClO₄, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98 % de A -> 4,5 min 10 % de A -> 6,5 min 10 % de A.

[4] Columna: Symmetry C18 2,1x150 mm, temperatura de columna: 50 °C, flujo = 0,6 mlmin⁻¹, eluyente: A = 0,6 g de HCl al 30 %/l de agua, B = CH₃CN, gradiente: 0,0 min 90 % de A -> 4,0 min 10 % de A -> 9 min 10 % de A.

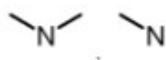
[5] MHZ-2Q, instrumento Micromass Quattro LCZ, columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm, temperatura: 40 °C, flujo = 0,5 mlmin⁻¹, eluyente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B = agua + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10 % de A -> 4 min 90 % de A -> 6 min 90 % de A.

[6] MHZ-2P, instrumento Micromass Platform LCZ, columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm,

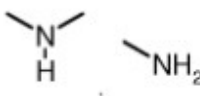
temperatura: 40 °C, flujo = 0,5 mlmin⁻¹, eluyente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10 % de A -> 4 min 90 % de A -> 6 min 90 % de A.

5 [7] MHZ-7Q, instrumento Micromass Quattro LCZ, columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40 °C, flujo = 0,5 mlmin⁻¹, eluyente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B = agua + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 5 % de A -> 1 min 5 % de A -> 5 min 90 % de A -> 6 min 90 % de A.

En el caso de las estructuras indicadas anteriormente, las cuales comprenden el o los restos



u -O, se hace referencia siempre a una función

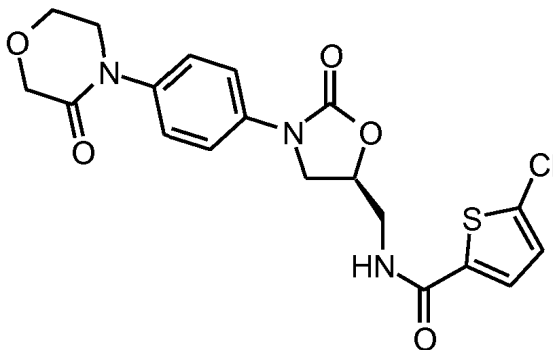


10 u -OH.

REIVINDICACIONES

1. Combinación con efecto antitrombótico sinérgico que contiene

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



5

B) ácido acetilsalicílico

y

C) clopidogrel.

2. Procedimiento para la preparación de una combinación con efecto antitrombótico sinérgico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se combinan o preparan de manera adecuada 5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida, ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

10

3. Combinación con efecto antitrombótico sinérgico según la reivindicación 1 para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

4. Medicamento que contiene la combinación con efecto antitrombótico sinérgico según la reivindicación 1 y eventualmente otros principios activos farmacéuticos.

15

5. Medicamento que contiene la combinación con efecto antitrombótico sinérgico según la reivindicación 1 así como uno o varios coadyuvantes y/o vehículos inocuos farmacéuticamente.

6. Uso de una combinación con efecto antitrombótico sinérgico según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

7. Uso de la combinación con efecto antitrombótico sinérgico según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, del inglés ST elevation myocardial infarction) y sin elevación del segmento ST (non STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias tales como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis de venas profundas y trombosis de venas renales, ataques isquémicos transitorios, ictus tromboembólico y tromboembólico.+

25