(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 750 645**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/EP2014/055106**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14140279**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14714949 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 2970235**

(54) Título: **Inhibidores novedosos**

(30) Prioridad:

15.03.2013 US 201361790604 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2020

(73) Titular/es:

PROBIODRUG AG (100.0%)
Weinbergweg 22
06120 Halle/Saale, DE

(72) Inventor/es:

HEISER, ULRICH;
BUCHHOLZ, MIRKO;
SOMMER, ROBERT;
DEMUTH, HANS-ULRICH y
MEYER, ANTJE

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 750 645 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 novedosos

Campo de la invención

La invención se refiere a derivados de oxazolidinona halogenados novedosos con propiedades farmacocinéticas mejoradas como inhibidores de la glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5). QC cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminal en ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu*) con liberación de amoniaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N-terminal en ácido piroglutámico con liberación de agua.

Antecedentes de la invención

La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminal en ácido piroglutámico (pGlu*) liberando amoniaco. Messer aisló por primera vez una QC a partir de látex de la planta tropical *Carica papaya* en 1963 (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299) 24 años después, se descubrió una actividad enzimática correspondiente en la hipófisis animal (Busby, W. H. J. *et al.* 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Para la QC de mamíferos, la conversión de Gin en pGlu por QC podría mostrarse para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. *et al.* 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Además, los experimentos iniciales de localización de QC revelaron una localización conjunta con sus supuestos productos de catálisis en la hipófisis bovina, mejorando aún más la función sugerida en la síntesis de hormona peptídica (Bockers, T. M. *et al.* 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). En cambio, la función fisiológica de la QC de planta está menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya,* se sugirió un papel en la defensa de la planta frente a microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. *et al.* 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Las supuestas QC de otras plantas se identificaron recientemente mediante comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. *et al.*2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). La función fisiológica de estas enzimas, sin embargo, todavía es ambigua.

Las QC conocidas de plantas y animales muestran una estricta especificidad para la L-glutamina en la posición N-terminal de los sustratos y se descubrió que su comportamiento cinético obedece la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. *et al.* 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. *et al.* 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. *et al.* 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Una comparación de las estructuras primarias de las QC de *C. papaya* y la QC altamente conservada de mamíferos, sin embargo, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. *et al.* 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que las QC de planta parecen pertenecer a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. *et al.* 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que las QC de mamíferos tenían una homología de secuencia pronunciada con las aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. *et al.* 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), lo que conduce a la conclusión de que las QC de plantas y animales tienen diferentes orígenes evolutivos.

Recientemente, se demostró que la QC humana recombinante, así como la actividad de QC de los extractos cerebrales catalizan tanto la ciclación de glutaminilo N-terminal como la de glutamato. Lo más sorprendente es el hallazgo de que la conversión de Glu_1 catalizada por ciclasa se ve favorecida alrededor de pH 6,0 mientras que la conversión de Gln_1 en derivados de pGlu tiene lugar con un pH óptimo de alrededor de 8,0. Dado que la formación de péptidos relacionados con pGlu-Aβ puede suprimirse mediante la inhibición de la QC humana recombinante y la actividad de QC a partir de extractos de hipófisis de cerdo, la enzima QC es una diana en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se describen inhibidores de QC en los documentos WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548, WO 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950, WO2008/065141, WO 2008/110523, WO 2008/128981, WO 2008/128982, WO 2008/128983, WO 2008/128984, WO 2008/128985, WO 2008/128986, WO 2008/128987, WO 2010/026212, WO 2011/029920,WO 2011/107530, WO 2011/110613, WO 2011/131748 y WO 2012/123563 en los que el documento WO 2011/029920 da a conocer, entre otros, derivados de oxazolidinona como inhibidores de la glutaminil ciclasa.

El documento EP 02 011 349.4 da a conocer polinucleótidos que codifican para glutaminil ciclasa de insectos, así como polipéptidos codificados de ese modo y su uso en métodos de examen de agentes que reducen la actividad glutaminil ciclasa. Tales agentes son útiles como pesticidas.

Definiciones

Los términos “k_i” o” K_I” y” K_D” son constantes de unión, que describen la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima. Otra medida es el “valor de CI_{50}”, que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada da como resultado una actividad enzimática del 50%.

El término “inhibidor de DP IV” o “inhibidor de dipeptidil peptidasa IV” lo conoce generalmente un experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de enzimas DP IV o de tipo DP IV.

La “actividad de DP IV” se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas similares a DP IV. Estas enzimas son serina proteasas de escisión después de prolina (en menor medida, después de alanina, después de serina o después de glicina) que se encuentran en diversos tejidos del cuerpo de un mamífero, incluidos los riñones, el hígado y el intestino, donde eliminan dipéptidos del extremo N-terminal de péptidos biológicamente activos con una alta especificidad cuando la prolina o alanina forman los residuos que son adyacentes al aminoácido N-terminal en su secuencia.

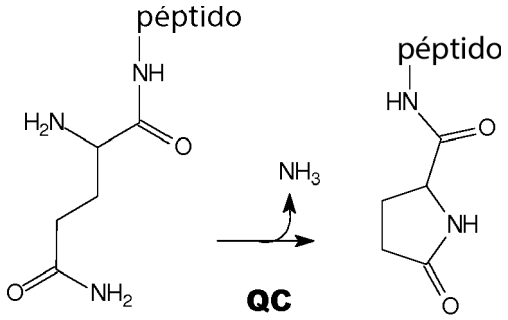
El término “inhibidor de PEP” o “inhibidor de prolil endopeptidasa” lo conoce generalmente un experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

La “actividad PEP” se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar los enlaces después de prolina en péptidos o proteínas en los que la prolina está en la posición de aminoácido 3 o superior contando desde el extremo N-terminal de un sustrato de proteína o péptido.

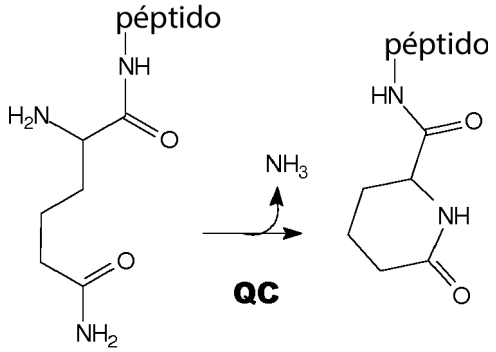
El término “QC” tal como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. QC y enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, definida además como actividad de QC. A este respecto, las enzimas similares a QC pueden diferir fundamentalmente en su estructura molecular de QC. Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a la glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de ser humano (GenBank NM_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995) Gen2, *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank BT026254).

El término “actividad de QC” tal como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminal en ácido piroglutámico (pGlu*) o de L-homoglutamina o L-β-homoglutamina N-terminal en un derivado cíclico de piro-homoglutamina con liberación de amoniaco. Véanse, por tanto, los esquemas 1 y 2.

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC



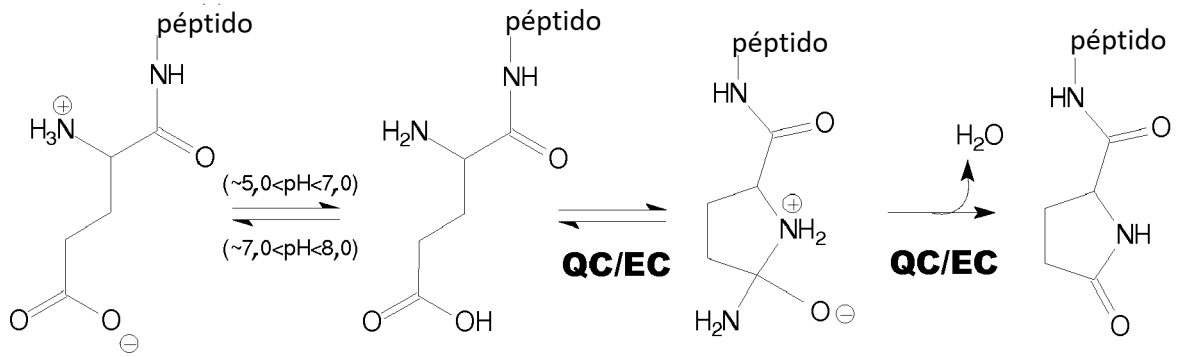
Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



El término “EC” tal como se usa en el presente documento comprende la actividad de QC y enzimas similares a QC como glutamato ciclasa (EC), definida además como actividad de EC.

El término “actividad de EC” tal como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N-terminal en ácido piroglutámico (pGlu*) por QC. Véase, por tanto, el esquema 3.

Esquema 3: Ciclación N-terminal de péptidos de glutamilo sin carga por QC (EC)



El término “inhibidor de QC” “inhibidor de glutaminil ciclasa” lo conoce generalmente un experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad glutamil ciclasa (EC).

Potencia de inhibición de QC

A la luz de la correlación con la inhibición de QC, en las realizaciones preferidas, el método y el uso médico objeto utilizan un agente con un CI_{50} para la inhibición de la QC de 10 μM o menos, más preferiblemente de 1 μM o menos, incluso más preferiblemente de 0,1 μM o menos o 0,01 μM o menos, o lo más preferiblemente 0,001 μM o menos. De hecho, se contemplan inhibidores con valores de K_i en el rango micromolar inferior, preferiblemente el rango nanomolar e incluso más preferiblemente el picomolar. Por tanto, aunque los agentes activos se describen en el presente documento, por conveniencia, como “inhibidores de QC”, se entenderá que tal nomenclatura no tiene la intención de limitar el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

Peso molecular de los inhibidores de QC

En general, los inhibidores de QC del método o uso médico objeto serán moléculas pequeñas, por ejemplo, con pesos moleculares de 500 g/mol o menos, 400 g/mol o menos, preferiblemente de 350 g/mol o menos, e incluso más preferiblemente de 300 g/mol o menos e incluso de 250 g/mol o menos.

El término “sujeto”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano buscado por un investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico, incluyendo el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando.

Tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” abarca tanto el uso humano tal como veterinario: por ejemplo, el término “farmacéuticamente aceptable” abarca un compuesto aceptable en veterinaria o un compuesto aceptable en medicina humana y atención sanitaria.

En la totalidad de la descripción y las reivindicaciones, la expresión “alquilo”, a menos que esté limitada específicamente, indica un grupo alquilo C_{1-12}, de manera adecuada un grupo alquilo C_{1-8}, por ejemplo, grupo alquilo C_{1-6}, por ejemplo, grupo alquilo C_{1-4}. Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (por ejemplo, n-heptilo) y octilo (por ejemplo, n-octilo). La expresión “alc/alqu”, por ejemplo, en las expresiones “alcoxilo”, “haloalquilo” y “tioalquilo” debe interpretarse según la definición de “alquilo”. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo), butoxilo (por ejemplo, n-butoxilo), pentoxilo (por ejemplo, n-pentoxilo), hexoxilo (por ejemplo, n-hexoxilo), heptoxilo (por ejemplo, n-heptoxilo) y octoxilo (por ejemplo, n-octoxilo). Los ejemplos de grupos tioalquilo incluyen metiltio-. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo, CF_3, fluoroetilo, fluropropilo, fluorobutilo, difluoroetilo, difluoropropilo y difluorobutilo.

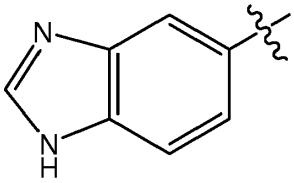
La expresión “alquileno” indica una cadena de fórmula $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero, por ejemplo, 2-5, a menos que esté limitado específicamente.

La expresión “cicloalquilo”, a menos que esté limitada específicamente, indica un grupo cicloalquilo C_{3-10} (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6}. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de tres a seis, por ejemplo, cinco.

La expresión “heterociclilo”, a menos que esté limitada específicamente, indica una C_{3-10} grupo heterociclilo (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo heterociclilo C_{3-8}, por ejemplo, un grupo heterociclilo C_{3-6}. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de tres a seis, por ejemplo, cinco. A menos que esté limitado específicamente, uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos de carbono de anillo heterociclilo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y los ejemplos de grupos heterociclilo que contienen dos heteroátomos incluyen morfolina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquenilo (por ejemplo, un grupo ciclohexenilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de tal grupo es el dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-piran-2-il-).

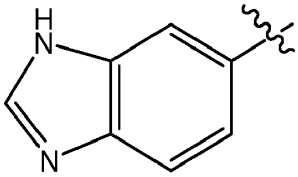
El término “halógeno” o “halo” comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

Cuando bencimidazolilo se muestra como bencimidazol-5-ilo, que se representa como:



,

El experto en la técnica apreciará que bencimidazol-6-ilo, que se representa como:



,

Es una estructura equivalente. Tal como se emplea en el presente documento, las dos formas de bencimidazolilo están cubiertas por el término “bencimidazol-5-ilo”.

Estereoisómeros:

Todos los estereoisómeros posibles de los compuestos reivindicados están incluidos en la presente invención.

Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos presentan dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y retirada del componente auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que se haga referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende una sal, un solvato o polimorfo correspondiente, siempre que sea posible o apropiado según las circunstancias.

Las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y los solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxilo o halo incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-bencenodiacrílico), ácidos isetiónicos, perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y *N*-metil-D-glucamina.

El alcance de esta invención pretende abarcar todas las formas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención.

Formas cristalinas polimórficas:

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, pretenden estar incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar incluidos en el alcance de esta invención. Los compuestos, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización.

Profármacos:

La presente invención da a conocer además profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Por tanto, en estos casos, los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármacos de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierten en el compuesto especificado anteriormente *in vivo* después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en “Designo f prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protectores:

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, incorporados en su totalidad en el presente documento como referencia. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Se introduce un grupo de protección o grupo protector en una molécula mediante modificación química de un grupo funcional para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores son, por ejemplo, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de amina, grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de ácido carboxílico y grupos protectores de fosfato.

Ejemplos de grupos protectores de alcohol son acetilo (Ac), benzoílo (Bz), bencilo (Bn, Bnl) β-metoxietoximetil éter (MEM), mimetoxitritilo [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo, DMT], metoximetiléter (MOM), metoxitritilo [(4-metoxifenil)difenilmetilo, MMT), p-metoxibencil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloílo (Piv), tetrahidropiranilo (THP), tritilo (trifenilmetilo, Tr), silil éteres (tales como trimetilsilil éter (TMS), *terc*-butildimetilsilil éter (TBDMS), *terc*-butildimetilsililoximetil éter (TOM) y triisopropilsilil éter (TIPS); metil éteres y etoxietil éteres (EE).

Los grupos protectores de amina adecuados se seleccionan de carbobenciloxilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), bencilo (Bn),

p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts) y otras sulfonamidas (nosilo y Nps).

Los grupos protectores de carbonilo adecuados se seleccionan de acetales y cetales, acilales y ditianos.

Los grupos protectores de ácido carboxílico adecuados se seleccionan de ésteres metílicos, ésteres bencílicos, ésteres *terc*-butílicos, ésteres silílicos, ortoésteres y oxazolina.

Ejemplos de grupos protectores de fosfato son 2-cianoetilo y metilo (Me)

Tal como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los compuestos reivindicados en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

Portadores y aditivos para formulaciones galénicas:

Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los portadores y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

Los portadores, que pueden añadirse a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes disgregantes, tintes y agentes colorantes adecuados.

Los polímeros solubles como portadores de fármacos seleccionables como diana pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspartamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polillisina sustituido por residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábiga, goma tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

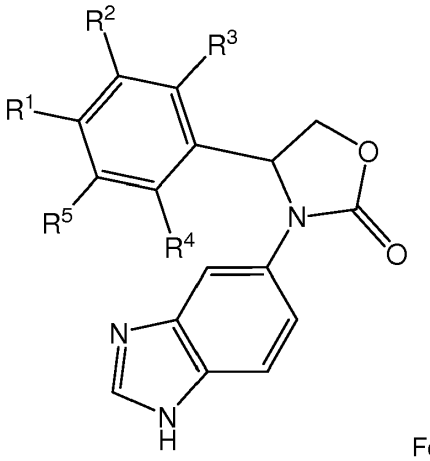
Sumario de la invención

Se conocen en la técnica inhibidores de la glutaminil ciclasa. El documento WO 2011/029920 da a conocer, entre otros, inhibidores de glutaminil ciclasa que comprenden un resto de oxazolidinona. Sin embargo, para su uso en medicina, es decir, la prevención y la terapia de enfermedades, existe la necesidad de compuestos adicionales, que tengan propiedades farmacocinéticas mejoradas para reducir los niveles de dosificación y, por tanto, reducir los efectos secundarios no deseados y prevenir acontecimientos adversos después de la administración a un sujeto. En particular, para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas tales como deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración en el síndrome de Down o las enfermedades de Alzheimer familiares, existe la necesidad de nuevos compuestos, que muestren niveles aumentados y semividas aumentadas en el SNC, por ejemplo, en el cerebro y el LCR.

Por tanto, el problema de la presente invención era proporcionar nuevos compuestos con propiedades farmacocinéticas mejoradas, en particular para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC.

Este problema lo resolvió la presente invención mediante la provisión de compuestos de fórmula (I).

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



Fórmula I

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que:

R^1 representa alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno o CN;

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o halógeno;

en la que al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es halógeno o CN;

y

en la que los grupos alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo anteriores están sustituidos con dos flúor.

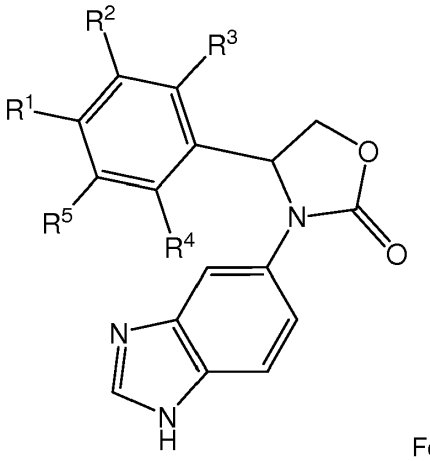
Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, los inventores descubrieron que la fluoración de compuestos que comprenden un residuo de oxazolidinona produce inhibidores de la glutaminil ciclasa, que tienen múltiples ventajas en comparación con los inhibidores de la glutaminil ciclasa existentes en la técnica anterior. Debido a la fluoración, las constantes inhibidoras, tales como el valor de Ki de los compuestos, se mejoran de manera notable, preferiblemente se reducen varias veces, más preferiblemente se reducen entre aproximadamente 10 veces y aproximadamente 100 veces en comparación con los compuestos de oxazolidinona de la técnica anterior.

Más sorprendentemente, debido a la fluoración, los compuestos de la presente invención muestran una semivida prolongada de manera notable en el cerebro y el LCR, así como niveles cerebrales mejorados (mostrados por valores de AUC mejorados), una razón mejorada de distribución en estado estacionario de permeación de la barrera hematoencefálica de los compuestos entre el tejido cerebral y el plasma mostrada por valores de logBB mejorados.

Se han obtenido compuestos particularmente ventajosos según la presente invención, cuando ambos están fluorados: (i) el anillo de fenilo, es decir, al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es flúor, y (ii) el sustituyente en la posición R^1.

En una realización particular de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



Fórmula I

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que:

R^1 representa alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, flúor o CN;

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o flúor;

en la que al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es flúor o CN;

y

en la que los grupos alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo anteriores están sustituidos con dos flúor.

Alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos con 2 flúor.

Cuando R^1 representa alquilo, los ejemplos incluyen grupos alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada. Un alquilo adecuado es un alquilo C_{1-8}, de manera más adecuada un alquilo C_{2-6}, lo más convenientemente un alquilo C_{3-4}. Los grupos alquilo mencionados anteriormente están sustituidos con 2 sustituyentes de flúor.

Cuando R^1 representa -O-alquilo, los ejemplos incluyen grupos -O-alquilo -O-C_{1-8} de cadena lineal o ramificada. Un -O-alquilo adecuado es un -O-alquilo C_{1-12}, de manera más adecuada un -O-alquilo C_{2-6}, lo más convenientemente un -O-alquilo C_{3-4}. Los grupos O-alquilo mencionados anteriormente están sustituidos con 2 sustituyentes de flúor.

Cuando R^1 representa heterociclilo, los ejemplos incluyen anillos heterociclílicos monocíclicos (por ejemplo, de 5 y 6 miembros) y bicíclicos (por ejemplo, de 9 y 10 miembros, particularmente de 9 miembros), especialmente anillos que contienen átomos de nitrógeno (por ejemplo, 1 ó 2 átomos de nitrógeno). De manera adecuada, el heterociclilo es un anillo heterocíclico de 5 y 6 miembros, de manera más adecuada un anillo heterocíclico de 5 miembros. Los ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, dioxolano, tiazolidina e isoxazolidina. Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente están sustituidos con 2 sustituyentes de flúor.

Cuando R^1 representa cicloalquilo, los ejemplos incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-10} (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalquilo C_{3-8}, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6}. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de tres a seis, por ejemplo, cinco o seis. Los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente están sustituidos con 2 sustituyentes de flúor.

Cuando R^1 es -O-alquilo, R^1 representa preferiblemente -O-alquilo C_{2-6} sustituido por 2 flúor.

De manera más adecuada, R^1 representa -O-alquilo C_{3-4}, sustituido por dos flúor.

Preferiblemente, R^1 representa difluoropropoxilo o difluorobutoxilo.

Lo más preferiblemente, R^1 representa 2,2-difluoropropoxilo, 3,3-difluoropropoxilo o 3,3-difluorobutoxilo.

Cuando R^1 es heterociclilo, R^1 representa preferiblemente pirrolidinilo sustituido por dos flúor.

Más preferiblemente, R^1 es difluoropirrolidinilo.

Lo más preferiblemente, R^1 es 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo.

Cuando R^1 es cicloalquilo, R^1 representa preferiblemente ciclohexilo sustituido por dos flúor.

Más preferiblemente, R^1 es difluorociclohexilo.

Lo más preferiblemente, R^1 es 4,4-difluorociclohexilo.

Cuando R^1 es alquilo, R^1 representa preferiblemente alquilo C_{2-4} sustituido por dos flúor.

Preferiblemente, R^1 representa alquilo C_{3-4} sustituido por dos flúor.

Más preferiblemente, R^1 es difluorobutilo

Lo más preferiblemente, R^1 es 3,3-difluorobutilo.

Especialmente preferidos según la presente invención son los compuestos de fórmula (I), en los que R^1 es -O-alquilo.

Más preferidos según la presente invención son los compuestos en los que el anillo de fenilo en el compuesto de fórmula (I) está sustituido por al menos un halógeno o CN, es decir, al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es halógeno o CN.

En una realización, R^2 y R^5 son halógeno tal como flúor y R^3 y R^4 son hidrógeno.

En una realización adicional, R^2 es halógeno tal como flúor y R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En una realización adicional, R^3 y R^4 son halógeno tal como fluoro y R^2 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización, R^3 es halógeno tal como fluoro y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En aún otra realización, R^2 y R^3 son halógeno, tal como fluoro y R^4 y R^5 son hidrógeno.

En una realización adicional, R^2 es CN y R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización, R^3 es CN y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

Se prefieren según la presente invención los compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es halógeno Más preferiblemente, al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es flúor.

Incluso preferiblemente, R^3 es flúor y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno; o

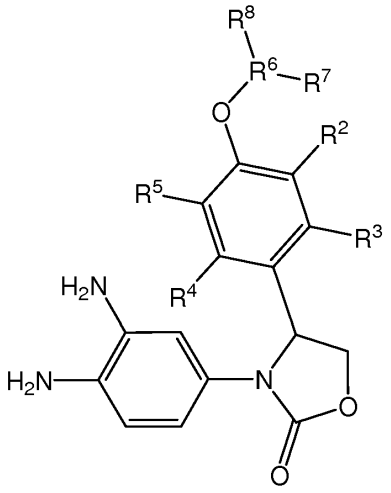
R^2 y R^3 son flúor y R^4 y R^5 son hidrógeno.

Lo más preferiblemente, R^1 es 2,2-difluoropropoxilo, R^3 es flúor y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno; o R^1 es 3,3-difluoropropoxilo, R^2 y R^3 son flúor y R^4 y R^5 son hidrógeno

<u>Procedimientos</u>

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende:

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II):



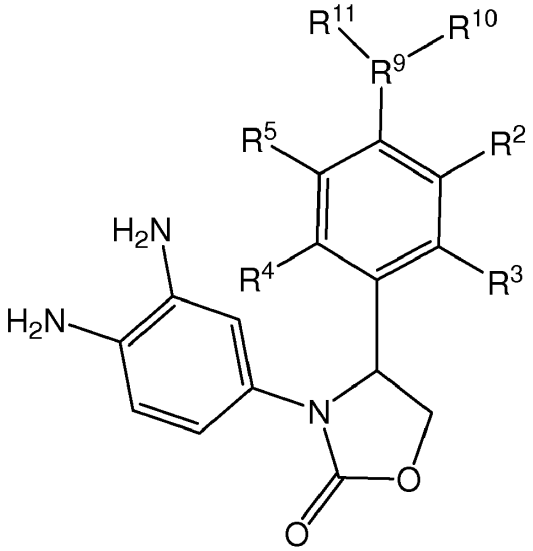
(II)

en la que

R^2, R^3, R^4 y R^5 y son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I); R^6 es alquilo y R^7 y R^8 son flúor.

El procedimiento implica normalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con acetato de formamidina en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. Un ejemplo no limitativo de la metodología del procedimiento (a) se describe en el método K en el presente documento.

(b) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (III):



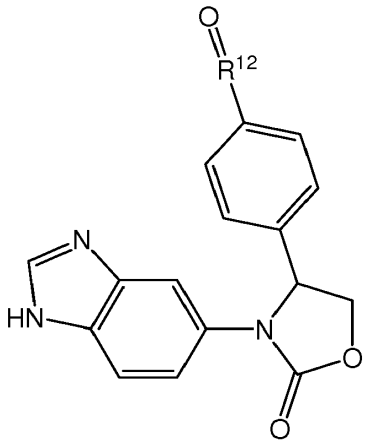
(III)

en la que

R^2, R^3, R^4 y R^5 y son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y R^9 es cicloalquilo o heterociclilo y R^{10} y R^{11} son flúor.

El procedimiento (b) implica normalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con acetato de formamidina en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. Un ejemplo no limitativo de la metodología del procedimiento (b) se describe en los métodos R y U en el presente documento.

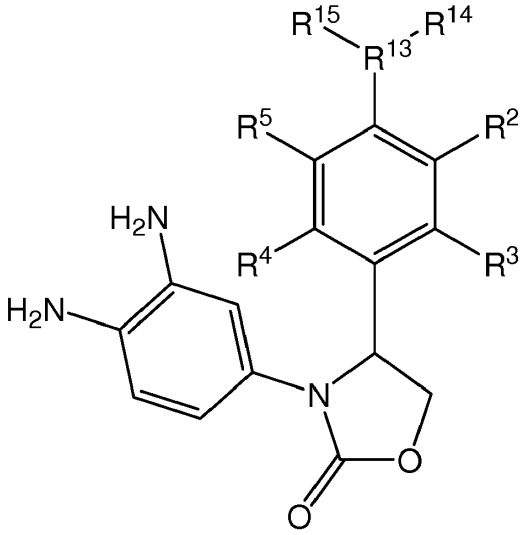
(c) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que R^{12} es cicloalquilo. El procedimiento (c) comprende normalmente la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un reactivo adecuado, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre, que puede emplearse en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano. Un ejemplo no limitativo de la metodología del procedimiento (c) se describe en el método V en el presente documento.

(d) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R^1, R^2 y R^4 son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), R^{13} es alquilo y R^{14} y R^{15} son flúor.

El procedimiento implica normalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con acetato de formamidina en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Un ejemplo no limitativo de la metodología del procedimiento (d) se describe en el método AA en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) y los compuestos intermedios también pueden prepararse usando técnicas análogas a las conocidas por un experto, o descritas en el presente documento.

Se dan a conocer productos intermedios novedosos como un aspecto de la presente invención.

Usos terapéuticos

Los sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo, beta-péptidos amiloides (3-40), (3-42), (11-40 y (11-42), ABri, ADan, gastrina, neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, fractalcina, orexina A, [Gln^3]-glucagón (3-29), [Gln^5]-sustancia P (5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles, véase la tabla 1. Los compuestos y/o las combinaciones según la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de estados que pueden tratarse mediante la modulación de la actividad de QC.

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos fisiológicamente activos con un residuo de glutamina N-terminal, que son propensas a ciclarse para dar pGlu final

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Abeta (1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta (1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta (3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta (3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta (11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down
Abeta (11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma piroglutamatizada desempeña un papel en la demencia familiar británica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamatizada desempeña un papel en la demencia familiar danesa
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimula la contracción del músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago y el intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña un papel endocrino o paracrino en la regulación del metabolismo de las grasas. Provoca la contracción del músculo liso.
FPP	Amida de QEP	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotropina (TRH) se encuentra en el plasma seminal. Evidencia reciente obtenida *in vitro* e *in vivo* mostró que FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fertilidad de los espermatozoides.
TRH Swiss-Prot: P20396	Amida de QHP	La TRH funciona como un regulador de la biosíntesis de TSH en la adenohipófisis y como neurotransmisor/ neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP (G)-amida	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción de hormonas luteinizantes y estimulantes del folículo.
CCL16 (pequeña citocina inducible A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEW VNTPSTCCLK YYEKVLPRRL VVGYRKALNC HLPAIIFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLNSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos pero no para neutrófilos. También muestra una potente actividad mielosupresora, suprime la proliferación de células progenitoras mieloides. SCYA16 recombinante muestra actividad quimiotáctica para monocitos y monocitos THP-1, pero no para linfocitos y neutrófilos en reposo. Induce un flujo de calcio en las células THP-1 que se desensibilizaron mediante expresión previa a RANTES.

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
CCL8 (pequeña citocina inducible A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar un papel en la neoplasia y las respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a la heparina.
CCL2 (MCP-1, pequeña citocina inducible A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Se ha implicado en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como la psoriasis, la artritis reumatoide o la aterosclerosis. Puede estar involucrado en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso patológico de la aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.
CCL18 (pequeña citocina inducible A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Factor quimiotáctico que atrae linfocitos pero no monocitos o granulocitos. Puede estar involucrado en la migración de células B hacia los folículos de células B en los ganglios linfáticos. Atrae a los linfocitos T indiferenciados hacia células dendríticas y macrófagos activados en los ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para células T indiferenciadas, células T CD4+ y CD8+ y, por tanto, puede desempeñar un papel en las respuestas de inmunidad humorales y mediadas por células.

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMAEGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	La forma soluble es quimiotáctica para las células T y los monocitos, pero no para los neutrófilos. La forma unida a la membrana fomenta la adhesión de esos leucocitos a las células endoteliales. Puede desempeñar un papel en la regulación de los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio que se une a CX3CR1.
CCL7 (pequeña citocina inducible A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y eosinófilos, pero no neutrófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. También induce la liberación de gelatinasa B. Esta proteína puede unirse a la heparina. Se une a CCR1, CCR2 y CCR3.
Orexina A (Hipocretina-1) Swiss-Prot 043612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos y el sueño-vigilia, posiblemente mediante la coordinación de las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña un papel más amplio en la regulación homeostática del metabolismo energético, la función autónoma, el equilibrio hormonal y la regulación de los líquidos corporales. La orexina-A se une a OX1R y OX2R con una alta afinidad.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan las neuronas, evocan respuestas conductuales, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directa o indirectamente) muchos músculos lisos.

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.

El glutamato se encuentra en las posiciones 3, 11 y 22 del péptido β-amiloide. Entre ellos, la mutación de ácido glutámico (E) a glutamina (Q) en la posición 22 (correspondiente a la proteína precursora de amiloide APP 693, Swissprot P05067) se ha descrito como la denominada mutación de amiloidosis cerebroarterial de tipo holandés.

Se ha descrito que los péptidos β-amiloides con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 son más citotóxicos e hidrófobos que los péptidos β-amiloides 1-40 (42/43) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429).

Las múltiples variaciones N-terminales, por ejemplo, Abeta (3-40), Abeta (3-42), Abeta (11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse mediante la enzima β-secretasa, enzima de corte de proteína precursora del sitio β (BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. *et al.* 2002 J. Biol. Chem 277 (18): 16278-16284), y/o mediante el procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa a partir de los péptidos de longitud completa Abeta (1-40) y Abeta (1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico N-terminal que tiene lugar entonces está catalizada por QC.

Las células transductoras transepiteliales, particularmente la célula de gastrina (G), coordinan la secreción de ácido gástrico con la llegada de alimentos al estómago. Un trabajo reciente mostró que se generan múltiples productos activos a partir del precursor de gastrina, y que existen múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los precursores y productos intermedios biosintéticos (progastrina y Gly-gastrinas) son supuestos factores de crecimiento; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación de células epiteliales, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a las enterocromafines (ECL) secretoras de histamina, y la expresión de genes asociados con la síntesis de histamina y el almacenamiento en células ECL, así como secreción de ácido de estimulación aguda. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que inhiben a su vez la función de las células parietales pero estimula el crecimiento de las células epiteliales de superficie. Las concentraciones plasmáticas de gastrina están elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori,* que se sabe que tienen un mayor riesgo de enfermedad por úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

Se sabe que la hormona peptídica gastrina, liberada desde las células G antrales, estimula la síntesis y liberación de histamina desde células ECL en la mucosa oxíntica a través de receptores de CCK-2. La histamina movilizada induce la secreción de ácido al unirse a los receptores H(2) ubicados en las células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en sus formas completamente amidadas como menos procesadas (progastrina y gastrina extendida con glicina), también es un factor de crecimiento para el tracto gastrointestinal. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, en la que provoca una mayor proliferación de células madre gástricas y células ECL, lo que da como resultado un aumento de la masa de células parietales y ECL. Por otro lado, la diana trófica principal de la gastrina menos procesada (por ejemplo, gastrina extendida con glicina) parece ser la mucosa del colon (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

La neurotensina (NT) es un neuropéptido implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia que modula específicamente los sistemas de neurotransmisores previamente demostrados como mal regulados en este trastorno. Los estudios clínicos en los que se midieron las concentraciones de NT del líquido cefalorraquídeo (LCR) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones disminuidas de NT en LCR que se restauran mediante un tratamiento eficaz con fármacos antipsicóticos. También existe una evidencia considerable que concuerda con la participación de los sistemas NT en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. Los efectos conductuales y bioquímicos del NT administrado de manera central se asemejan de manera notable a los de fármacos antipsicóticos administrados de manera sistémica, y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión de NT. Esta concatenación de hallazgos condujo a la hipótesis de que NT funciona como un antipsicótico endógeno. Además, los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales dopamínicas nigroestriatales y mesolímbicas, y estos efectos son predictivos de la responsabilidad y eficacia sobre efectos secundarios, respectivamente (Binder, E. B. *et al.* 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

El péptido promotor de la fecundación (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotropina (TRH), se encuentra en el plasma seminal. Evidencia reciente obtenida *in vitro* e i*n vivo* mostró que FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fertilidad de los espermatozoides. Específicamente, FPP inicialmente estimula a los espermatozoides no fecundantes (no capacitados) a “encenderse” y volverse fértiles más rápidamente, pero luego detiene la capacitación para que los espermatozoides no experimenten una pérdida espontánea de acrosoma y, por tanto, no pierdan el potencial de fecundación. Estas respuestas son imitadas, y de

hecho aumentadas, por la adenosina, conocida por regular la ruta de transducción de señales de adenilil ciclasa (AC)/AMPc. Se ha demostrado que tanto FPP como la adenosina estimulan la producción de AMPc en células no capacitadas, pero la inhiben en las células capacitadas, interaccionando los receptores de FPP de alguna manera con los receptores de adenosina y las proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan al estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, algunas importantes en el "encendido" inicial, otras posiblemente involucradas en la propia reacción del acrosoma. La calcitonina y la angiotensina II, que también se encuentran en el plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides no capacitados y puede aumentar las respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo,* afectando a la fecundidad estimulando y luego manteniendo el potencial de fecundación. Cualquier reducción de la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II o defectos en sus receptores contribuyen a la esterilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28).

CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalcina desempeñan un papel importante en estados fisiopatológicos, tales como la supresión de la proliferación de células progenitoras mieloides, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis, respuestas de inmunidad humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, enfermedad inflamatoria intestinal, reestenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefroesclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos e insuficiencia de injertos venosos.

Varios estudios han subrayado en particular el papel crucial de MCP-1 para el desarrollo de la aterosclerosis (Gu, L., *et al.*, (1998) Mol. Cell 2, 275-281; Gosling, J., *et al.*, (1999) J Clin. Invest 103, 773-778); artritis reumatoide (Gong, J. H., *et al.*, (1997) J Exp. Med 186, 131-137; Ogata, H., *et al.*, (1997) J Pathol. 182, 106-114); pancreatitis (Bhatia, M., *et al.*, (2005) Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol 288, G1259-G1265); enfermedad de Alzheimer (Yamamoto, M., *et al.*, (2005) Am. J. Pathol. 166, 1475-1485); fibrosis pulmonar (Inoshima, I., *et al.*, (2004) Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol 286, L1038-L1044); fibrosis renal (Wada, T., *et al.*, (2004) J Am. Soc. Nephrol. 15, 940-948) y el rechazo de injertos (Saiura, A., *et al.*, (2004) Arterioscler. Thromb Vasc. Biol. 24, 1886-1890) Además, MCP-1 también podría desempeñar un papel en la gestosis (Katabuchi, H., *et al.*, (2003) Med Electron Microsc. 36, 253-262), como factor paracrino en el desarrollo tumoral (Ohta, M., *et al.*, (2003) Int. J Oncol. 22, 773-778; Li, S., *et al.*, (2005) J Exp. Med. 202, 617-624), dolor neuropático (White, F. A., *et al.*, (2005) Proc. Natl. Acad.Sci. U.S.A) y SIDA (Park, I. W., Wang, J. F. y Groopman, J. E. (2001) Blood 97, 352-358; Coll, B., *et al.*, (2006) Cytokine 34, 51-55).

Los niveles de MCP-1 están aumentados en el LCR de pacientes con EA y pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) (Galimberti, D., *et al.*, (2006) Arch. Neurol. 63, 538-543) Además, MCP-1 muestra un nivel aumentado en suero de pacientes con DCL y EA temprana (Clerici, F., *et al.*, (2006) Neurobiol. Aging 27, 1763-1768).

Recientemente se han estudiado en ensayos clínicos varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana y el melanoma. Un candidato a vacuna contra el melanoma interesante solo o en combinación con otros antígenos tumorales es el decapéptido ELA. Este péptido es un análogo peptídico inmunodominante del antígeno Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico N-terminal. Se ha informado que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de ácidos glutámicos, así como el grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para superar este problema de estabilidad, se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico N-terminal, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desafortunadamente, en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PyrELA) y también el derivado terminado en acetilo N-terminal (AcELA) no lograron provocar una actividad de linfocitos T citotóxicos (CTL). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en PyrELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tienen menor afinidad que ELA por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I específico. En consecuencia, para conservar la actividad completa de ELA, se debe evitar la formación de PyrELA (Beck A. *et al.* 2001, J Pept Res 57 (6): 528-38.).

La orexina A es un neuropéptido que desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos y el sueño-vigilia, posiblemente mediante la coordinación de las complejas respuestas conductuales y fisiológicas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña un papel en la regulación homeostática del metabolismo energético, la función autónoma, el equilibrio hormonal y la regulación de los líquidos corporales.

Recientemente, se identificaron niveles aumentados del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que padecen esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré en comparación con individuos sanos (Brinkmeier H. *et al.* 2000, Nature Medicine 6, 808-811) Existe una gran controversia en la bibliografía sobre el mecanismo de acción del pentapéptido Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), especialmente su eficacia para interaccionar y bloquear los canales de sodio, lo que da como resultado el fomento de la disfunción axonal, que están involucrados en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente, se pudo demostrar que no QYNAD, sino su forma ciclada, piroglutamatada, pEYNAD, es la forma activa, que bloquea los canales de sodio dando como resultado el fomento de la disfunción axonal. Los canales de sodio se expresan a alta densidad en los axones mielinizados y desempeñan un papel obligatorio en la conducción de potenciales de acción a lo largo de los axones dentro del cerebro y la médula espinal de los mamíferos. Por tanto, se especula que están involucrados en varios aspectos de la fisiopatología de las enfermedades autoinmunitarias inflamatorias,

especialmente la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, QYNAD es un sustrato de la enzima glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5), que también está presente en el cerebro de los mamíferos, especialmente en el cerebro humano. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el alivio o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en el síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zolliger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, estados psicóticos patogénicos, esquizofrenia, esterilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, reestenosis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración de la ingesta de alimentos, alteración del sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo energético, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de los líquidos corporales, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Además, mediante la administración de un compuesto según la presente invención a un mamífero, puede ser posible estimular la proliferación de células progenitoras mieloides.

Además, la administración de un inhibidor de QC según la presente invención puede conducir a la supresión de la fecundidad masculina.

En una realización preferida, la presente invención da a conocer el uso de inhibidores de la actividad de QC (EC) en combinación con otros agentes, especialmente para el tratamiento de enfermedades neuronales, arteriosclerosis y esclerosis múltiple.

La presente invención también da a conocer un método de tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

Lo más preferiblemente, dicho método y usos correspondientes son para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en el síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) para un mamífero, preferiblemente un ser humano.

Incluso preferiblemente, la presente invención da a conocer un método de tratamiento y usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

Combinaciones farmacéuticas

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende al menos un inhibidor de QC opcionalmente en combinación con al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en agentes nootrópicos, neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de deposición de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

Lo más preferiblemente, dicho inhibidor de QC es un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

Más específicamente, el otro agente mencionado anteriormente se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos contra beta-amiloide, vacunas, inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, preferiblemente inhibidores de dipeptidil peptidasas, lo más preferiblemente inhibidores de DP IV; inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de la histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en Antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), Campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (por ejemplo, BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

Además, el otro agente puede ser, por ejemplo, un medicamento contra la ansiedad o un antidepresivo seleccionado del grupo que consiste en

(a) Benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepato, lorazepam, metacualona, oxazepam, prazepam, Tranxene,

(b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,

(c) Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina

(d) inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO),

(e) Azapironas, por ejemplo, buspirona, tandopsirona,

(f) Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), por ejemplo, venlafaxina, duloxetina,

g) mirtazapina

(h) Inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), por ejemplo, reboxetina,

(i) Bupropión,

j) nefazodona

(k) betabloqueantes,

(l) Ligandos de receptores de NPY: agonistas o antagonistas de NPY.

En una realización adicional, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco contra la esclerosis múltiple seleccionado del grupo que consiste en

a) inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. para HMR-1715, MNA-279),

b) supresor autoinmunitario, por ejemplo, laquinimod,

c) paclitaxel,

d) anticuerpos, por ejemplo, AGT-1, anticuerpo monoclonal anti-factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), moduladores de receptores de Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. para AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), daclizumab (sin. para Zenepax, Ro-34-7375, SMART anti-Tac), J-695, priliximab (sin. para Centara, CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, anticuerpo anti-IL-12,

e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo, reticulosa

f) interferón alfa, por ejemplo, Alfaferone, interferón alfa humano (sinónimo para Omniferon, Alpha Leukoferon),

g) interferón beta, por ejemplo, Frone, interferón beta-1a como Avonex, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión de interferón beta-transferrina, interferón beta-1b recombinante como Betaseron,

h) interferón tau,

i) péptidos, por ejemplo, AT-008, AnergiX.MS, Immunokine (alfa-Immunokine-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,

j) enzimas terapéuticas, por ejemplo, CD8 soluble (sCD8),

k) plásmido que codifica para autoantígeno específico de esclerosis múltiple y plásmido que codifica para citocina, por ejemplo, BHT-3009;

l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636,

m) antagonistas de TNF, por ejemplo, solimastat, lenercept (sin. para RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), QC-1069,

n) TNF alfa, por ejemplo, etanercept (sin. para Enbrel, TNR-001)

o) antagonistas de CD28, por ejemplo, abatacept,

p) inhibidores de la tirosina cinasa Lck,

q) inhibidores de la catepsina K,

r) análogos de la proteína taurina transportadora de membrana dirigida a las neuronas y la leupeptina inhibidora de la calpaína derivada de plantas, por ejemplo, Neurodur

s) antagonista de receptor de quimiocina-1 (CCR1), por ejemplo, BX-471,

t) antagonistas de CCR2,

u) antagonistas de receptores de AMPA, por ejemplo, ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,

v) bloqueadores de los canales de potasio, por ejemplo, fampridina,

w) antagonistas de molécula pequeña de tosil-prolina-fenilalanina de la interacción VLA-4/VCAM, por ejemplo, TBC-3342,

x) inhibidores de molécula de adhesión celular, por ejemplo, TBC-772,

y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,

z) antagonistas de la unión de la cadena ligera de inmunoglobulina libre (IgLC) a los receptores de mastocitos, por ejemplo, F-991,

aa) antígenos inductores de apoptosis, por ejemplo, Apogen MS,

bb) agonista del receptor adrenérgico alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. para Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),

cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, ácido L-glutámico y L-alanina, por ejemplo, acetato de glatirámero (sin. para Copaxone, COP-1, copolímero-1),

dd) moduladores de topoisomerasa II, por ejemplo, clorhidrato de mitoxantrona,

ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. para Leustatin, Mylinax, RWJ-26251),

ff) interleucina-10, por ejemplo, ilodecaquina (sin. para Tenovil, Sch-52000, CSIF),

gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo, lisofilina (sin. para CT-1501R, LSF, lisofilina),

hh) etanaminio, por ejemplo, SRI-62-834 (sin. para CRC-8605, NSC-614383),

ii) inmunomoduladores, por ejemplo, SAIK-MS, PNU-156804, péptido de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,

jj) agonistas de receptores de retinoides, por ejemplo, adapaleno (sin. para Differin, CD-271),

kk) TGF-beta, por ejemplo, GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),

ii) TGF-beta-2, por ejemplo, BetaKine

mm) inhibidores de MMP, por ejemplo, Glycomed,

nn) inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo, RPR-122818,

oo) inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-desazaguanina, peldesina (sin. para BCX-34, TO-200),

mm) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,

qq) integrina alfa4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,

rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo, nucleósidos, ICN-17261,

ss) inhibidores de citocinas,

tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo, HSPPC-96,

uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. para neuregulina, factor de crecimiento glial 2),

vv) inhibidores de catepsina S-,

ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,

xx) Inhibidores de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos, por ejemplo, bencimidazoles como inhibidores de MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración parenteral, enteral u oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC, opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente.

Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por tanto, se demuestra que tales combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Por consiguiente, la invención proporciona un método para el tratamiento de estos estados.

El método comprende la administración conjunta de al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o la administración secuencial de los mismos.

La administración conjunta incluye la administración de una formulación, que comprende al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones independientes de cada agente.

Se describen anticuerpos contra beta-amiloide y composiciones que los contienen, por ejemplo, en los documentos WO/2009/065054, WO/2009/056490, WO/2009/053696, WO/2009/033743, WO/2007/113172, WO/2007/022416, WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

Los anticuerpos contra beta-amiloide pueden seleccionarse de, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar terapias inmunitarias activas y pasivas, es decir, vacunas y anticuerpos monoclonales.

Ejemplos adecuados de anticuerpos contra beta-amiloide son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); la terapéutica de nanocuerpos de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos contra beta-amiloide de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) y anticuerpos contra beta-amiloide de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Se prefieren especialmente los anticuerpos que reconocen el extremo N-terminal del péptido Aβ. Un anticuerpo adecuado, que reconoce el extremo N-terminal de Aβ es, por ejemplo, AcI-24 (AC Immune SA).

Se dan a conocer anticuerpos monoclonales contra el péptido beta-amiloide en los documentos WO 2007/068412, WO/2008/156621 y WO/2010/012004. Se dan a conocer anticuerpos quiméricos y humanizados respectivos en los documentos WO 2008/011348 y WO/2008/060364. Se da a conocer una composición de vacuna para tratar una enfermedad asociada a amiloide en los documentos WO/2002/096937, WO/2005/014041, WO 2007/068411, WO/2007/097251, WO/2009/029272, WO/2009/054537, WO/2009/090650, WO/2009/095857, WO/2010/016912, WO/2010/011947, WO/2010/011999, WO/2010/044464.

Son vacunas adecuadas para tratar una enfermedad asociada a amiloide, por ejemplo, Affitopes AD-01 y AD-02 (GlaxoSmithKline), ACC-01 y ACC-02 (Elan/Wyeth), CAD-106 (Novartis/Cytos Biotechnology),

Los inhibidores de cisteína proteasa adecuados son inhibidores de la catepsina B. Se describen inhibidores de la catepsina B y se describen composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO/2008/077109, WO/2007/038772, WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

Ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son 10-aminoalifatil-dibenzo[b,f]oxepinas descritas en los documentos WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. Más útiles según la presente invención son los moduladores de la actividad PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

Se describen inhibidores de la beta-secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO/2010/094242, WO/2010/058333, WO/2010/021680, WO/2009/108550, WO/2009/042694, WO/2008/054698, WO/2007/051333, WO/2007/021793, WO/2007/019080, WO/2007/019078, WO/2007/011810, WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7.109.17, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa para el propósito de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); Posiphen, (+)-fenserina (TorreyPines/NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Elan/Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Universidad de Kyoto); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca/Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21166 (CoMentis Inc.).

Se describen inhibidores de la gamma secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO/2010/090954, WO/2009/011851, WO/2009/008980, WO/2008/147800, WO/2007/084595, WO2005/008250, WO2006/004880, US 7.122.675, US 7.030.239, US 6.992.081, US 6.982.264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6.756.511, US 6.683.091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7.109.217, US 7.101.895, US 7.049.296, US 7.034.182, US 6.984.626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6.890.956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.

Los inhibidores de gamma secretasa adecuados para el propósito de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.) y Semagacestat (Eli Lilly).

Se describen inhibidores de DP IV y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos US6.011.155; US6.107.317; US6.110.949; US6.124.305; US6.172.081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

Los inhibidores de DP IV adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline plc.); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostat (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantos Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (Phenomenix Corp.); saxagliptina (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); sulfostina (Zaidan Hojin); KR-62436 (Instituto de Investigación de Tecnología Química de Corea); P32/98 (Probiodrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.); y NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Otros inhibidores de DP IV preferidos son

(i) compuestos similares a dipéptidos, dados a conocer en el documento WO 99/61431, por ejemplo, N-valil prolil, O-benzoil-hidroxilamina, alanil-pirrolidina, isoleucil-tiazolidina como L-alo-isoleucil-tiazolidina, L-treo-isoleucil-pirrolidina y sus sales, especialmente las sales fumáricas y L-alo-isoleucil-pirrolidina y sus sales;

(ii) estructuras peptídicas, dadas a conocer en el documento WO 03/002593, por ejemplo, tripéptidos;

(iii) peptidilcetonas, dadas a conocer en el documento WO 03/033524;

(vi) aminocetonas sustituidas, dadas a conocer en el documento WO 03/040174;

(v) inhibidores de DP IV activos de manera tópica, dados a conocer en el documento WO 01/14318;

(vi) profármacos de inhibidores de DP IV, dados a conocer en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y

(v) inhibidores de DP IV basados en glutaminilo, dados a conocer en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

Los inhibidores de la síntesis de beta-amiloide adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, bisnorcimserina (Axonyx Inc.); (R)-flurbiprofeno (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); nitroflurbiprofeno (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) y BGC-20-0466 (BTG plc.), RQ-00000009 (RaQualia Pharma Inc).

Los inhibidores de la deposición de proteínas amiloides adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (bapineuzumab), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc.); colostrinina (ReGen Therapeutics pic.); tramiprosato (Neurochem); AdPEDI-(beta amiloide 1-6) 11) (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Fundación Mayo); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen/Merck); transtiretina (Universidad Estatal de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebryl (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.), SEN-1176 y SEN-1329 (Senexis Ltd.), AGT-160 (ArmaGen Technologies), davunetida (Allon Therapeutics), ELND-005 (Elan Corp/Transition Therapeutics) y nilvadipino (Archer Pharmaceuticals).

Los inhibidores de PDE-4 adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA); colirios de idudilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline pic.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofimilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inhibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otska Pharmaceutical Co. Ltd.); tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), QC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre Nationale de La Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4 preferido es rolipram.

Se describen inhibidores de MAO y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y WO92/21333.

Los inhibidores de la MAO adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (Instituto de Investigación Farmacéutica RW Johnson); budipino (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25,1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Universidad Hebrea de Jerusalén); safinamida (Pfizer), NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.), EVT-302 (Evotec).

Los antagonistas de histamina H3 adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, ABT-239, ABT-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Universidad Libre de Berlín), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); cipralisant, GT-2203 (Gliatech Inc.); ciproxifano (INSERM), *1S,2S*-2-(2-aminoetil)-1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropano (Universidad de Hokkaido); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S); y Sch-79687 (Schering-Plough).

Se describen inhibidores de PEP y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5.847.155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5.965.556, US 5.756.763, US 6.121.311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4.977.180, US 5.091.406, US 4.983.624, US 5.112.847, US 5.100.904, US 5.254.550, US 5.262.431, US 5.340.832, US 4.956.380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4.857.537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5.506.256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5.118.811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5.073.549, US 4.999.349, EP 0268281, US 4.743.616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4.757.083, US 4.810.721, US 5.198.458, US 4.826.870, EP 0201742, EP 0201741, US 4.873.342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4.772.587, EP 0372484, US 5.028.604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5.407.950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5.221.752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 y PCT/EP2006/061428.

Los inhibidores de la prolil endopeptidasa adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-benzotiazol (Probiodrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tobacco Inc.) y S-17092 (Servier).

Otros compuestos adecuados que pueden usarse según la presente invención en combinación con inhibidores de QC son NPY, un mimético de NPY o un agonista o antagonista de NPY o un ligando de los receptores de NPY.

Los preferidos según la presente invención son los antagonistas de los receptores de NPY.

Los ligandos o antagonistas adecuados de los receptores de NPY son compuestos derivados de 3a,4,5,9b-tetrahidro-1h-benzo[e]indol-2-il amina tal como se describe en el documento WO 00/68197.

Los antagonistas de los receptores de NPY que pueden mencionarse incluyen los dados a conocer en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/30674, las patentes estadounidenses n.ºs 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, la solicitud de patente japonesa JP 09157253; las solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; la patente estadounidense n.º 5.328.899; la solicitud de patente alemana DE 393 97 97; las solicitudes de patente europea EP 355 794 y EP 355 793; y las solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Los antagonistas de NPY preferidos incluyen aquellos compuestos que se dan a conocer específicamente en estos documentos de patente. Compuestos más preferidos incluyen aminoácidos y antagonistas de NPY no basados en péptidos. Los antagonistas de NPY no basados en péptidos y aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los dados a conocer en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 y WO 99/15498 ; las patentes estadounidenses n.ºs 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y la solicitud de patente japonesa JP 09157253. Los antagonistas de NPY no basados en péptidos y aminoácidos preferidos incluyen aquellos compuestos que se describen específicamente en estos documentos de patente.

Compuestos particularmente preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Los compuestos basados en aminoácidos, que pueden mencionarse, incluyen los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 o, preferiblemente, WO 99/15498. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos preferidos incluyen los que se dan a conocer específicamente en estos documentos de patente, por ejemplo, BIBP3226 y, especialmente, amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina (el ejemplo 4 de la solicitud de patente internacional WO 99/15498).

Se describen agonistas del receptor M1 y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO2004/087158, WO91/10664.

Los antagonistas del receptor M1 adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); cevimelina (Evoxac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); sabcomelina (GlaxoSmithKline); alvamelina (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth), CI-101 7/(PD-151832) (Pfizer Inc.) y MCD-386 (Mitridion Inc.),.

Se describen inhibidores de acetilcolinesterasa y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205,

WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

Los inhibidores de acetilcolinesterasa adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, donepezilo (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Universidad Hebrea de Jerusalén); huperzina A (Fundación Mayo); galantamina (Johnson & Johnson); memoquina (Universita di Bologna); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.), INM-176 (Whanln), huperzina A (Neuro-Hitech/Xel Pharmaceutical), mimopezilo (Debiopharm) y Dimebon (Medivation/Pfizer).

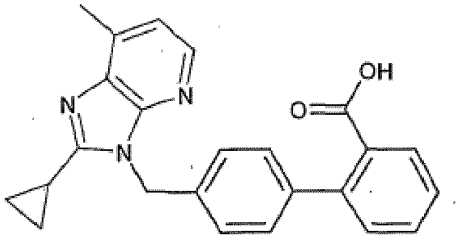
Se describen antagonistas de receptores de NMDA y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO2005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.

Los antagonistas de receptores de NMDA adecuados para el propósito de la presente invención son, por ejemplo, memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Center for Neurologic Study); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz y Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dexanabinol (HU-211; sinabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Universidad de Dalhousie); indantadol (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); perzinfotel (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodilo (CP-101606), besonprodilo (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemina (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprosato (Synchroneuron LLC.); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-quinurenina (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-quinurénico (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (clorhidrato de N-2-(adamantil)-hexametilen-imina) (RAMS); lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG/Evotec), neramexano (Merz).

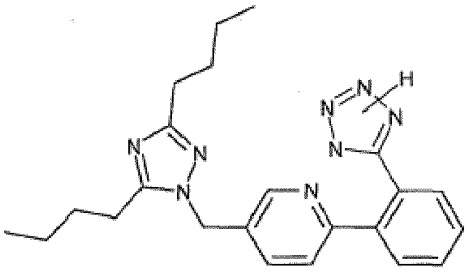
Además, la presente invención se refiere a terapias de combinación útiles para el tratamiento de la aterosclerosis, reestenosis o artritis, administrando un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); bloqueantes de los receptores de angiotensina II; diuréticos; bloqueadores de los canales de calcio (BCC); betabloqueantes; inhibidores de la agregación plaquetaria; moduladores de la absorción de colesterol; inhibidores de la HMG-Co-A reductasa; compuestos de aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL); inhibidores de renina; inhibidores de IL-6; corticosteroides antiinflamatorios; agentes antiproliferativos; donadores de óxido nítrico; inhibidores de la síntesis de matriz extracelular; inhibidores de la transducción de señales de citocinas o factores de crecimiento; antagonistas de MCP-1 e inhibidores de tirosina cinasa proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos o sinérgicos sobre cada componente de monoterapia solo.

Se entiende que los bloqueantes de receptores de angiotensina II son aquellos agentes activos que se unen al subtipo de receptor de AT1 de receptores de angiotensina II pero que no dan como resultado la activación del receptor. Como consecuencia del bloqueo del receptor de AT1, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como agentes antihipertensores.

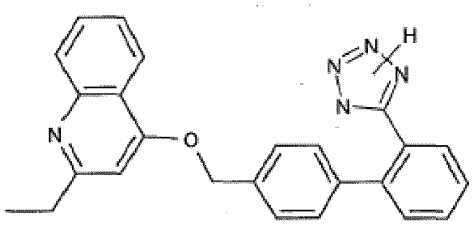
Los bloqueantes de receptores de angiotensina II adecuados que pueden emplearse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas del receptor de AT_1 que tienen características estructurales diferentes, se prefieren aquellos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán (documento EP 443983), losartán (documento EP 253310), candesartán (documento EP 459136), eprosartán (documento EP 403159), irbesartán (documento EP 454511), olmesartán (documento EP 503785), tasosartán (documento EP 539086), telmisartán (documento EP 522314), el compuesto con la designación E-41 77 de la fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la fórmula



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas de los receptores AT1 preferidos son aquellos agentes que han sido aprobados y han llegado al mercado, el más preferido es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina a angiotensina II con inhibidores de la ACE es una variante exitosa para la regulación de la tensión arterial y, por tanto, también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de la hipertensión.

Un inhibidor de la ACE adecuado para emplearse en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilato; captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, los más preferidos son benazepril y enalapril.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clorotalida. El diurético más preferido es la hidroclorotiazida. Un diurético comprende además un diurético ahorrador de potasio tal como amilorida o triameterina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La clase de BCC comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y compuestos distintos de DHP, tales como los BCC de tipo diltiazem y verapamilo.

Un BCC útil en dicha combinación es preferiblemente un representante de DHP seleccionado del grupo que consiste en amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y nivaldipino, y es preferiblemente un representante distinto de DHP seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradil, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos BCC se usan terapéuticamente, por ejemplo, como medicamentos antihipertensores, contra la angina de pecho o antiarrítmicos.

Los BCC preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y verapamilo o, por ejemplo, dependiendo del BCC específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se prefiere especialmente como DHP el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente el besilato. Un representante especialmente preferido de los compuestos distintos de DHP es el verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato del mismo.

Los betabloqueantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes bloqueantes beta-adrenérgicos (betabloqueantes), que compiten con la epinefrina por los receptores beta-adrenérgicos e interfieren en la acción de la epinefrina. Preferiblemente, los betabloqueantes son selectivos para el receptor beta-adrenérgico en comparación con los receptores alfa-adrenérgicos y, por tanto, no tienen un efecto significativo de bloqueo alfa. Los betabloqueantes adecuados incluyen compuestos seleccionados de acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol. Cuando el betabloqueante es un ácido o una base o que puede formar sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables, se considera que estas formas están abarcadas en el presente documento, y se entiende que los compuestos pueden administrarse en forma libre o en forma de una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable, tal como un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable. Por ejemplo, el metoprolol se administra de manera adecuada como su sal de tartrato, el propranolol se administra de manera adecuada como la sal de clorhidrato, etcétera.

Los inhibidores de la agregación plaquetaria incluyen PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) y aspirina.

Los moduladores de la absorción de colesterol incluyen ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japan).

Se entiende que los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa o estatinas) son aquellos agentes activos que pueden usarse para reducir los niveles de lípidos, incluido el colesterol en sangre.

La clase de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, los más preferidos son atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos que aumentan las HDL incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Los ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT7O5 dado a conocer en el ejemplo 26 de la patente estadounidense n.º 6.426.365 concedida el 30 de julio de 2002, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La inhibición de la inflamación mediada por interleucina 6 se puede lograr indirectamente a través de la regulación de la síntesis de colesterol endógeno y el agotamiento de isoprenoides o mediante la inhibición directa de la ruta de transducción de señales utilizando inhibidor/anticuerpo de interleucina-6, inhibidor/anticuerpo del receptor de interleucina-6, oligonucleótido antisentido de interleucina-6 (ASON), inhibidor/anticuerpo de la proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasa, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasa, inhibidores/anticuerpos de la proteína activada por mitógeno (MAP) cinasa, inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos de factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de la proteína activadora 1 (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o receptor de IL-6, o proteína SOCS (supresores de señalización de citocinas), activadores/ligandos de PPAR gamma y/o PPAR beta/delta o un fragmento funcional de los mismos.

Un corticosteroide antiinflamatorio adecuado es la dexametasona.

Agentes antiproliferativos adecuados son cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.

Un inhibidor adecuado de la síntesis de matriz extracelular es la halofuginona.

Un inhibidor adecuado de la transducción de señales de citocinas o factores de crecimiento es, por ejemplo, el inhibidor de ras R115777.

Un inhibidor de tirosina cinasa adecuado es la tirfostina.

Se describen inhibidores de renina adecuados, por ejemplo, en el documento WO 2006/116435. Un inhibidor de renina preferido es aliskireno, preferiblemente en forma de la sal de hemifumarato del mismo.

Los antagonistas de MCP-1 pueden seleccionarse, por ejemplo, de anticuerpos anti-MCP-1, preferiblemente anticuerpos monoclonales o monoclonales humanizados, inhibidores de la expresión de MCP-1, antagonistas de CCR2, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de la expresión de genes VCAM-1 y anticuerpos monoclonales anti-C5a.

Se describen antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

Los antagonistas de MCP-1 adecuados son, por ejemplo, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); QC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticuerpos monoclonales anti-C5a, por ejemplo, neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca pic.); 2-mercaptoimidazoles (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122

(Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); anticuerpos monoclonales anti-MCP-1 (Johnson & Johnson).

Las combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en general, incluidas las enfermedades neurodegenerativas.

Se prefieren las combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Lo más preferiblemente, el inhibidor de QC se combina con uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo:

PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (bapineuzumab), tramiprosato, EGb-761, TAK-070, doxofilina, teofilina, cilomilast, tofimilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, linezolid, budipino, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, ciproxifan, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; amida de (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroxifenil)etil]arginina, cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), donepezilo, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, la memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazepril, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo, amlodipino, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 y betaferón.

En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de la arteriosclerosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente rapamicina para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente paclitaxel para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con inhibidores de AChE, preferiblemente donepezilo, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con interferonas, preferiblemente Aronex, para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con interferones, preferiblemente betaferón, para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con interferonas, preferiblemente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con Copaxone, para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de la aterosclerosis,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de la artritis reumática,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con inhibidores de la HGM-co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de la reestenosis, en el que el inhibidor de la HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con inhibidores de la HGM-co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de la aterosclerosis en los que el inhibidor de la HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con HMG-Inhibidores de la co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de la artritis reumatoide en el que el inhibidor de la HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con anticuerpos contra beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento del deterioro cognitivo leve, en el que el anticuerpo contra beta-amiloide es Acl-24,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con anticuerpos contra beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el que el anticuerpo contra beta-amiloide es Acl-24,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con anticuerpos contra beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el anticuerpo contra beta-amiloide es Acl-24,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento del deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con gamma-inhibidores de secretasa para la prevención y/o el tratamiento del deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con gamma-inhibidores de secretasa para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,

– un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-3, 5-15, 17-21, 23-26, 28-30, en combinación con gamma-inhibidores de secretasa para la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124.

Tal terapia de combinación es particularmente útil para EA, EAF, DFD y neurodegeneración en el síndrome de Down, así como para la aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

Tales terapias de combinación pueden dar como resultado un mejor efecto terapéutico (menos proliferación así como menos inflamación, un estímulo para la proliferación) que el que aparecería con cualquiera de los agentes solos.

Con respecto a la combinación específica de inhibidores de QC y otros compuestos, se hace referencia en particular al documento WO 2004/098625 a este respecto.

Composiciones farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, puede usarse al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados como principio(s) activo(s). El/los principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para los productos parenterales, el portador comprenderá generalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación.

También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del/de los principio(s) activo(s) necesaria para administrar una dosis eficaz tal como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente 0,03 mg hasta 100 mg/kg (se prefiere 0,1 - 30 mg/kg) y pueden administrarse a una dosis de desde aproximadamente 0,1-300 mg/kg al día (se prefiere 1-50 mg/kg al día) de cada principio activo o combinación de los mismos. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad del estado que vaya a tratarse y el compuesto empleado. Se puede emplear el uso de o bien la administración diaria o bien la dosificación tras un periodo.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria de comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones de aerosol o líquido medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, componentes de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de los mismos de la presente invención.

Los comprimidos o las píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por

ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retarde su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Estas formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes saborizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen disoluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches transdérmicos para la piel bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente en la totalidad del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados adecuados, tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, goma tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y disoluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Los compuestos o las combinaciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos o las combinaciones de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilapartamidafenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con un residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los compuestos o las combinaciones de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos tratados.

La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de desde 0,01 hasta 1,000 mg por mamífero al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de

comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Normalmente se suministra una cantidad eficaz del medicamento a un nivel de dosificación de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos o las combinaciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

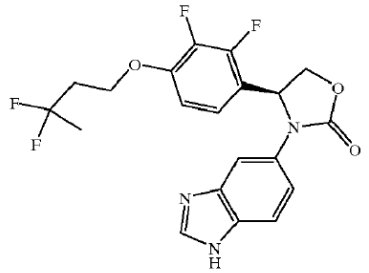
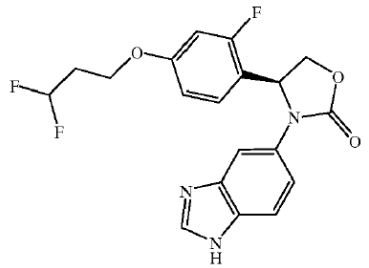
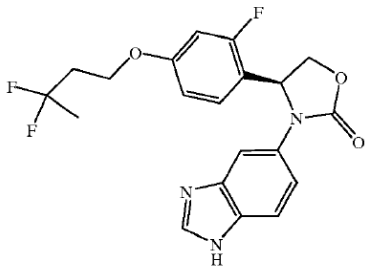
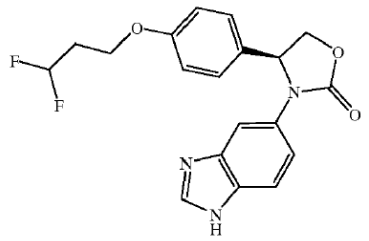
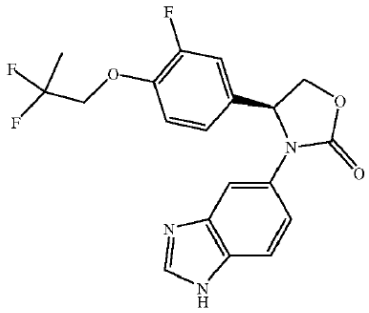
Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas que han de administrarse, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluida la edad, el peso, la dieta y el momento de administración del paciente, darán lugar a la necesidad de ajustar las dosificaciones.

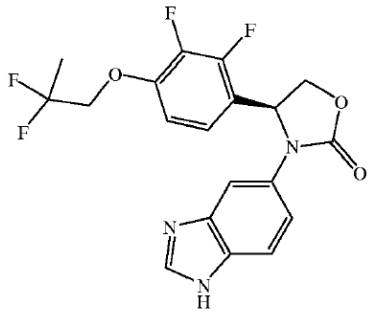
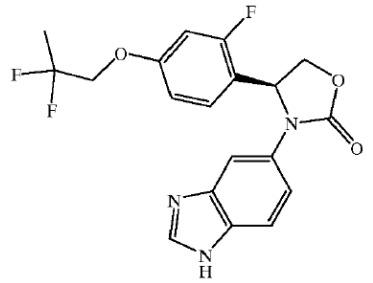
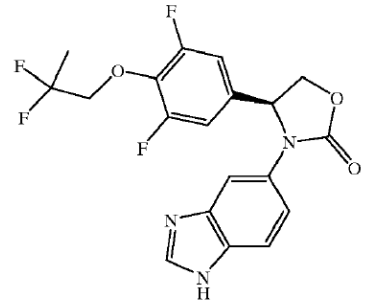
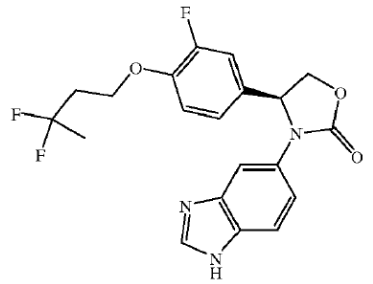
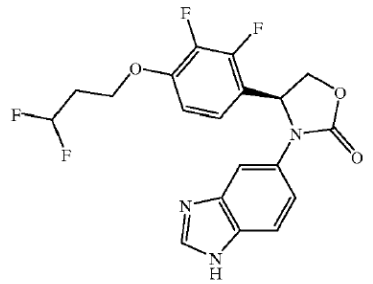
En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

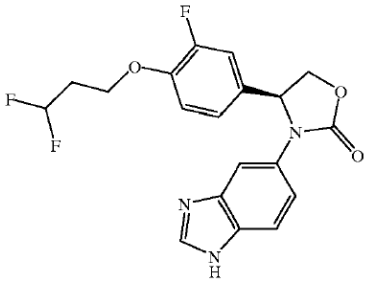
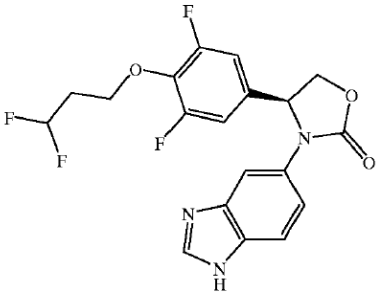
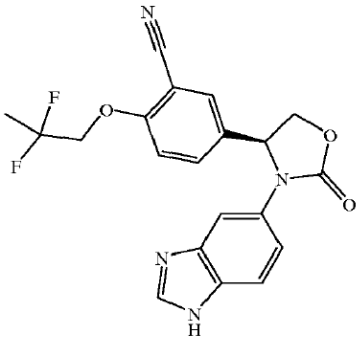
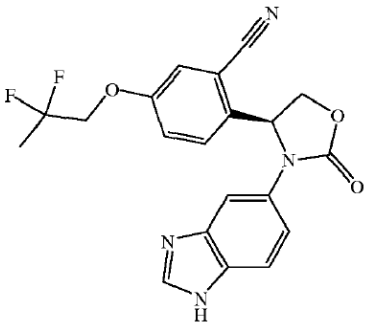
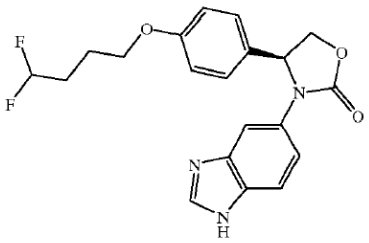
Las composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

Las dosificaciones adecuadas, incluidas especialmente las dosificaciones unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosificaciones conocidas que incluyen dosis unitarias para estos compuestos tal como se describe o se menciona en un texto de referencia, tal como las Farmacopeas británica y estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, consulte la 31ª edición, página 341 y las páginas citadas en el mismo) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos

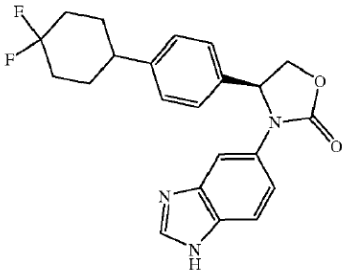
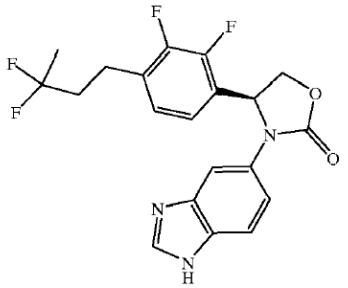
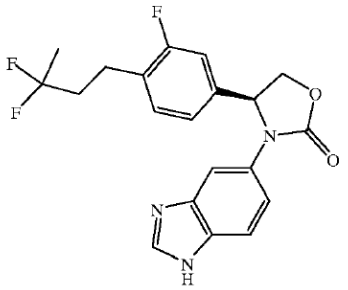
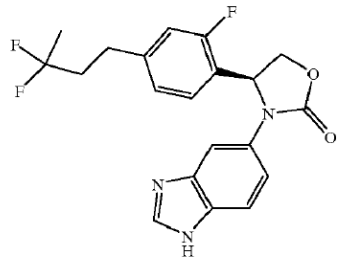
N.º de comp.	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso mol.
1		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-2,3-difluorofenil)-oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{17}F_4N_3O_3$	423,36
2		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$	391,34
3		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{18}F_3N_3O_3$	405,37
4		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)fenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{17}F_2N_3O_3$	373,35
5		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$	391,34

N.º de comp.	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso mol.
6		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33
7		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$	391,34
8		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33
10		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{18}F_3N_3O_3$	405,37
11		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33

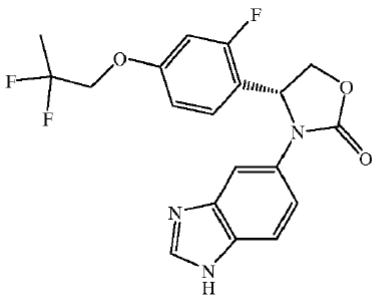
N.º de comp.	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso mol.
12		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$	391,34
13		S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33
14		(S)-5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-2-(2,2-difluoropropoxi)benzonitrilo	$C_{20}H_{16}F_2N_4O_3$	398,36
15		(S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-5-(2,2-difluoropropoxi)benzonitrilo	$C_{20}H_{16}F_2N_4O_3$	398,36
16		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorobutoxi)fenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{19}F_2N_3O_3$	387,38

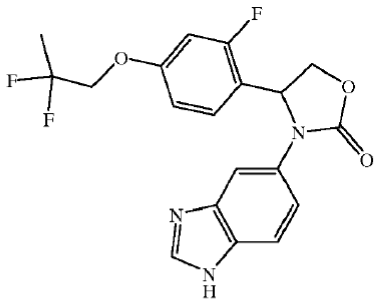
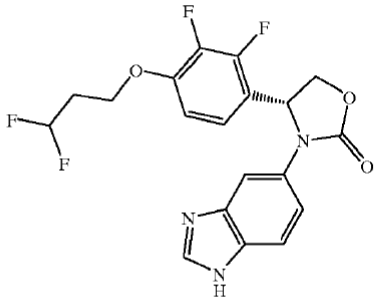
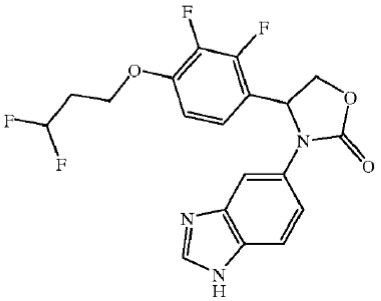
N.º de comp.	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso mol.
17		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33
18		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)-oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$	402,37
19		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,3-difluorofenil)-oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{16}F_4N_4O_2$	420,36
20		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{16}F_4N_4O_2$	420,36
21		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$	402,37

N.º de comp.	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso mol.
22		3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$	384,38
23		(S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzonitrilo	$C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$	409,39
24		(S)-5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzonitrilo	$C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$	409,39
25		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$	415,41
26		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$	415,41

N.º de comp.	Estructura	Nombre	Fórmula	Peso mol.
27		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)fenil)oxazolidin-2-ona	$C_{22}H_{21}F_2N_3O_2$	397,42
28		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{17}F_4N_3O_2$	407,36
29		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{18}F_3N_3O_2$	389,37
30		(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{20}H_{18}F_3N_3O_2$	389,37

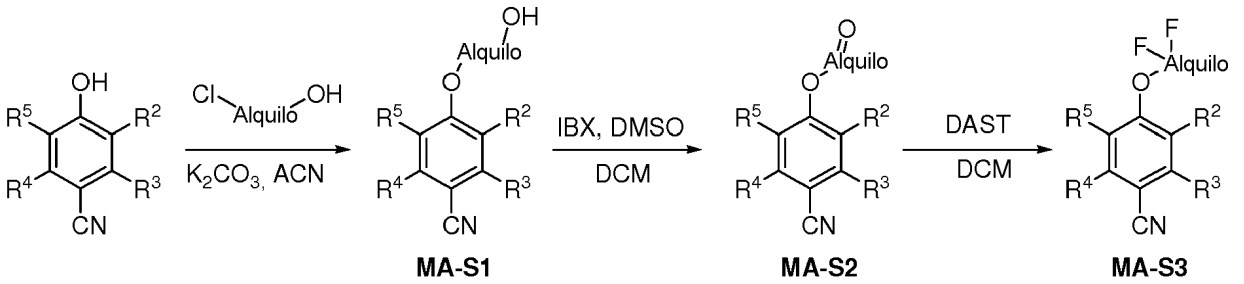
La invención se refiere además a los racematos y estereoisómeros R de los compuestos de la presente invención:

7a		(R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$	391,34

7b		3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{16}F_3N_3O_3$	391,34
11a		(R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33
11b		3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona	$C_{19}H_{15}F_4N_3O_3$	409,33

Descripción de la síntesis general:

Método A: Ejemplos 1-3



R^2 - R^5 = H, F

Etapa 1:

Se puso a reflujo una mezcla del 4-hidroxibenzonitrilo sustituido con flúor correspondiente (1 equivalente), el 4-cloro-2-butanol correspondiente (3 equivalentes) y carbonato de potasio (2 equivalentes) en acetonitrilo durante 20 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y luego se filtró. Se repartió el filtrado con agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar los productos intermedios en bruto MA-S1.

Etapa 2:

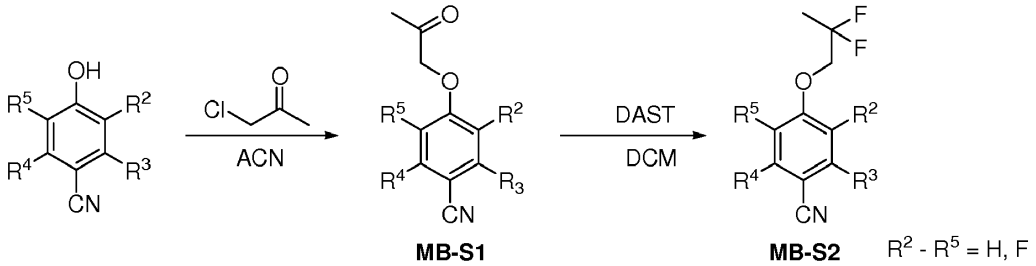
Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (9 equivalentes) a una disolución de MA-S1 (en bruto, 1 equivalente) en diclorometano y dimetilsulfóxido y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se

lavó con diclorometano. Se lavaron las fases combinadas de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar como resultado los productos intermedios en bruto MA-S2, que se purificaron mediante cromatografía en columna.

Etapa 3:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (4 equivalentes) a una disolución de MA-S3 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 35 h. Se extinguió la reacción en agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener los productos intermedios en bruto MA-S3.

Método B: Ejemplos 5-9



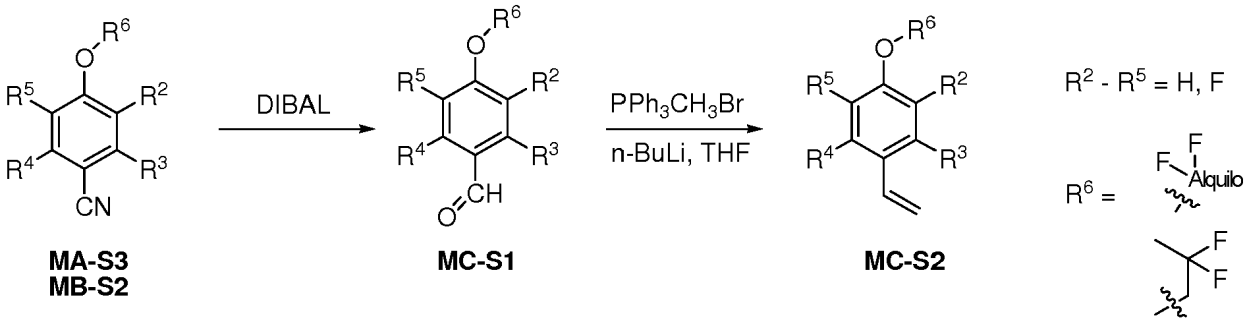
Etapa 1:

Se puso a reflujo una mezcla del 4-hidroxibenzonitrilo correspondiente (1 equivalente), cloroacetona (1,5 equivalentes) y carbonato de potasio (2 equivalentes) en acetonitrilo durante 12 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto MB-S1.

Etapa 2:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2 equivalentes) a una disolución de MB-S1 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC y luego se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto MB-S2.

Método C: Ejemplos 1-3, 5-9



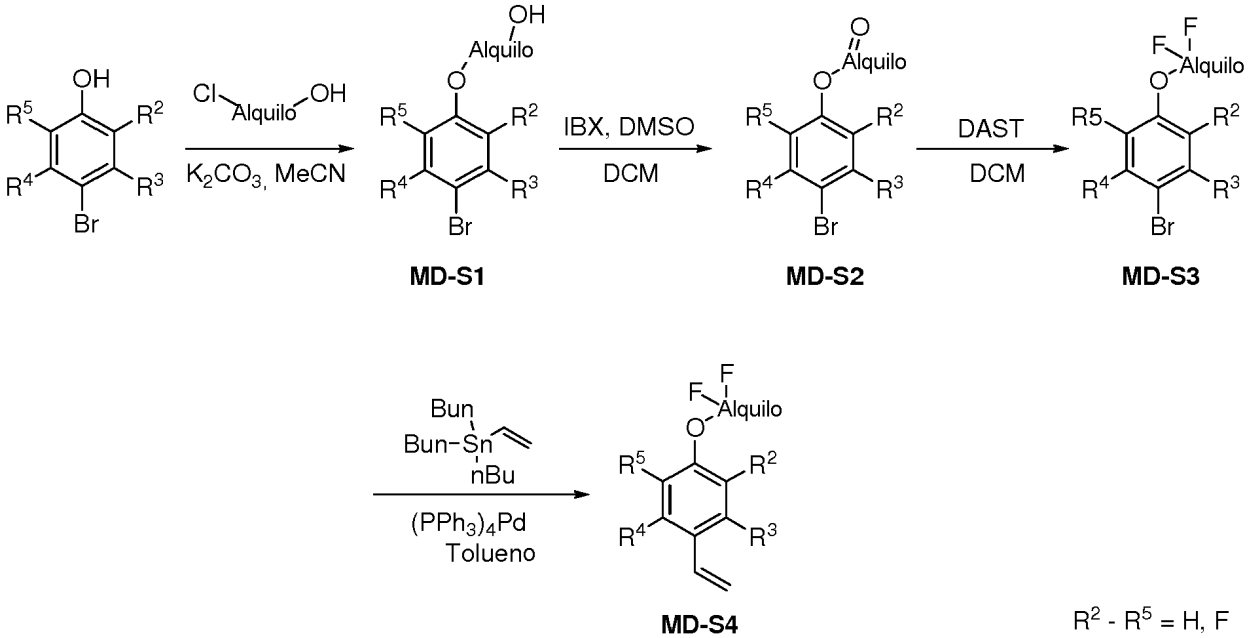
Etapa 1:

Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (1,5 M; 2 equivalentes) a una disolución del producto intermedio correspondiente MA-S3 o MB-S2 (1 equivalente) en tetrahidrofurano seco y enfriado (-30ºC) durante 15 min. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto MC-S1, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Etapa 2:

Se añadió N-butil-litio (n-BuLi) en hexano (2,5 M; 2 equivalentes) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2 equivalentes) en tetrahidrofurano a -50ºC y se agitó durante 30 min a 0ºC-5ºC. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió gota a gota a la reacción una disolución del correspondiente MC-S1 intermedio (1 equivalente) en tetrahidrofurano a -50ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto intermedio en bruto MC-S2. Se realizó purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método D: Ejemplos 10-13



Etapa 1:

Se puso a reflujo una mezcla del 4-bromofenol correspondiente (1 equivalente), el cloroalquil-alcohol correspondiente (2 equivalentes) y carbonato de potasio (3 equivalentes) en acetonitrilo durante 24 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se repartió el filtrado entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto MD-S1, usando adicionalmente para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2:

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (3 equivalentes) a una disolución de MD-S1 (1 equivalente) en diclorometano y dimetilsulfóxido y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar los productos intermedios en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó los compuestos puros MD-S2.

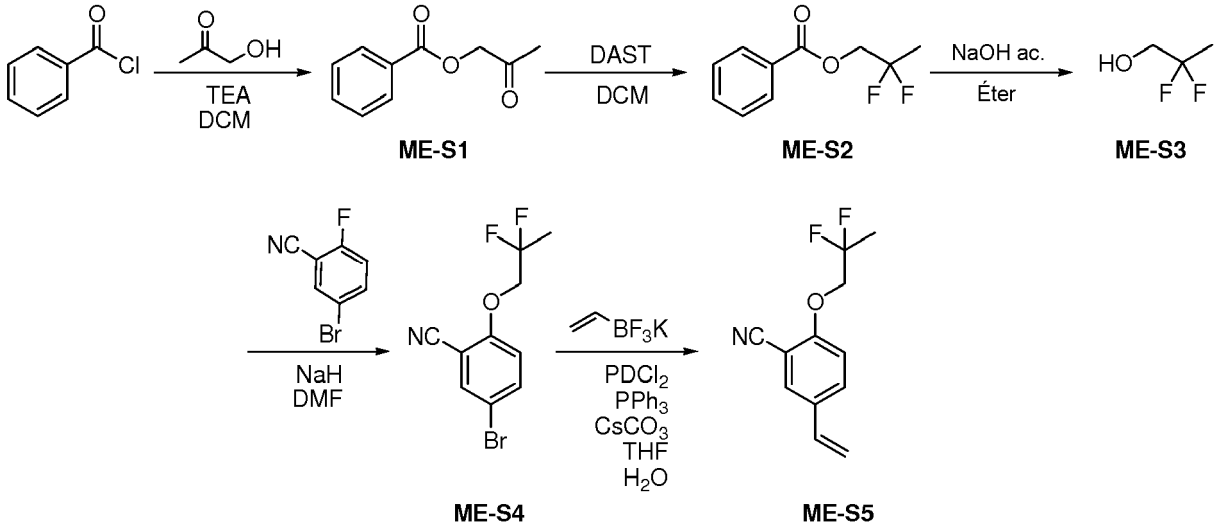
Etapa 3:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (4 equivalentes) a una disolución de MD-S2 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 48 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se realizó purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto MD-S3.

Etapa 4:

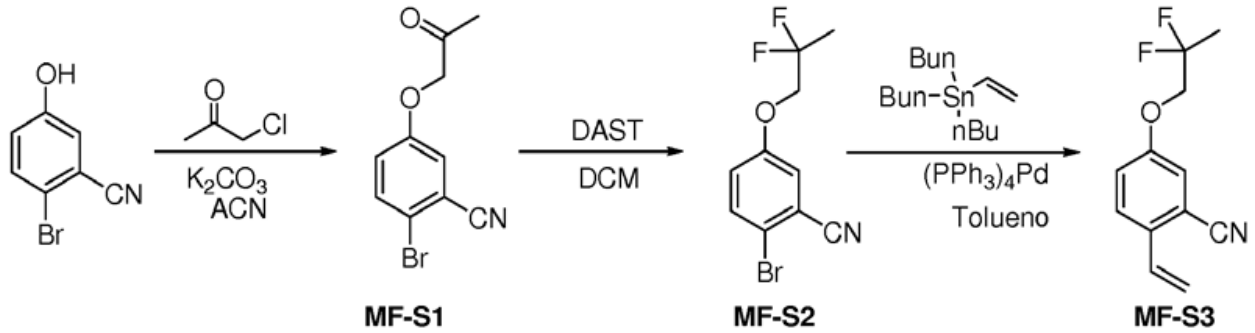
Se purgó con argón una disolución de MD-S3 (1 equivalente) y tri-n-butil-vinil-estaño (1,3 equivalentes) en tolueno durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 equivalentes) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 110ºCdurante 8 h. Se filtró la mezcla sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó finalmente el producto intermedio puro MD-S4.

Método E: Ejemplo 14



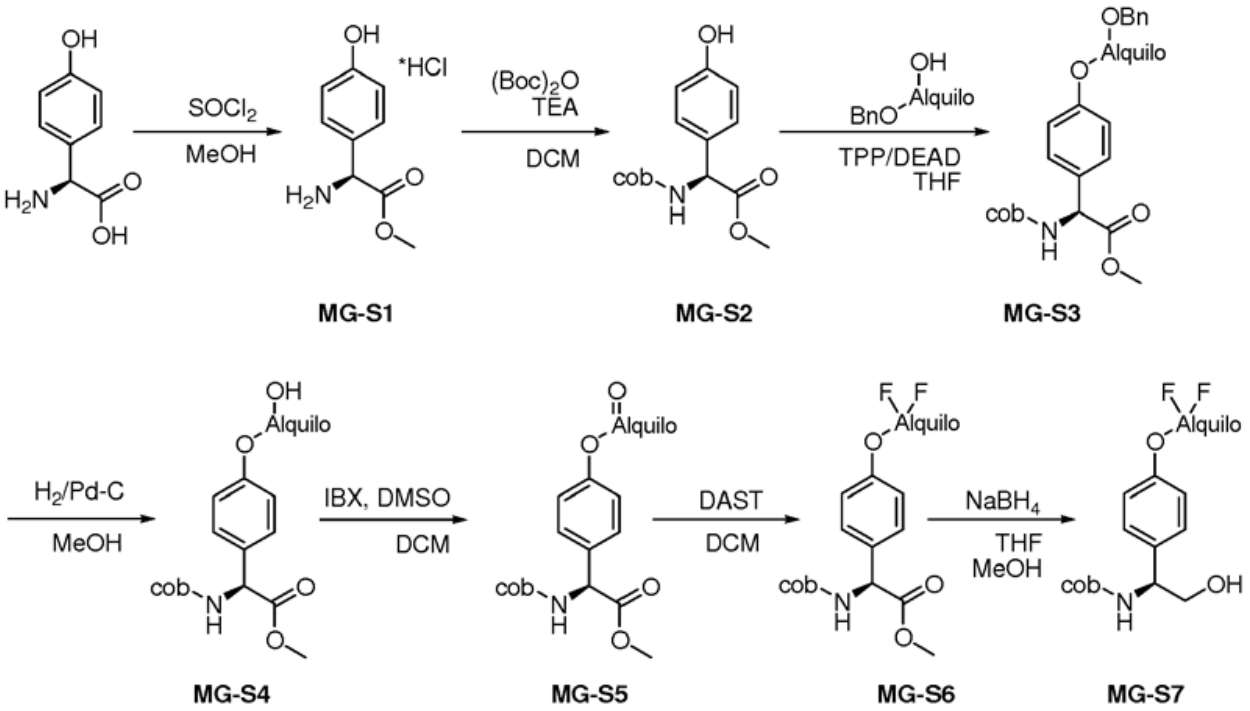
Se facilita la descripción en el ejemplo 14

Método F: Ejemplo 15



Se facilita la descripción en el ejemplo 15

Método G: Ejemplos 4 y 16



Etapa 1:

Se añadió cloruro de tionilo (2 equivalentes) gota a gota a una suspensión de (S)-4-hidroxifenilglicina (1 equivalente) en metanol a 0ºC. Se calentó lentamente la mezcla hasta reflujo y se mantuvo así durante 15 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se destiló el residuo dos veces con éter de pet. El secado a vacío proporcionó MG-S1.

Etapa 2:

Se añadieron sucesivamente carbonato de potasio acuoso (2 equivalentes en agua) y anhídrido Boc (1,2 equivalentes) a una suspensión de MG-S1 (1 equivalente) en 1,4-dioxano a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se suspendió el compuesto en éter de pet., se agitó durante 30 min, se filtró y se secó a vacío para dar MG-S2.

Etapa 3:

Se añadieron trifenilfosfina (1,5 equivalentes) y el alcohol bencilalquílico correspondiente (1,1 equivalentes) sucesivamente a una disolución con agitación de MG-S2 (1 equivalente) en tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (1,5 equivalentes) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MG-S3.

Etapa 4:

Se hidrogenó una disolución de MG-S3 (1 equivalente) en metanol sobre Pd/C en un aparato Parr. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con metanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar MG-S4.

Etapa 5:

Se añadió ácido yodoxibenzoico (4 equivalentes) a una disolución de MG-S4 (1 equivalente) en una mezcla de diclorometano y dimetilsulfóxido, y se agitó la disolución durante 20 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MG-S5.

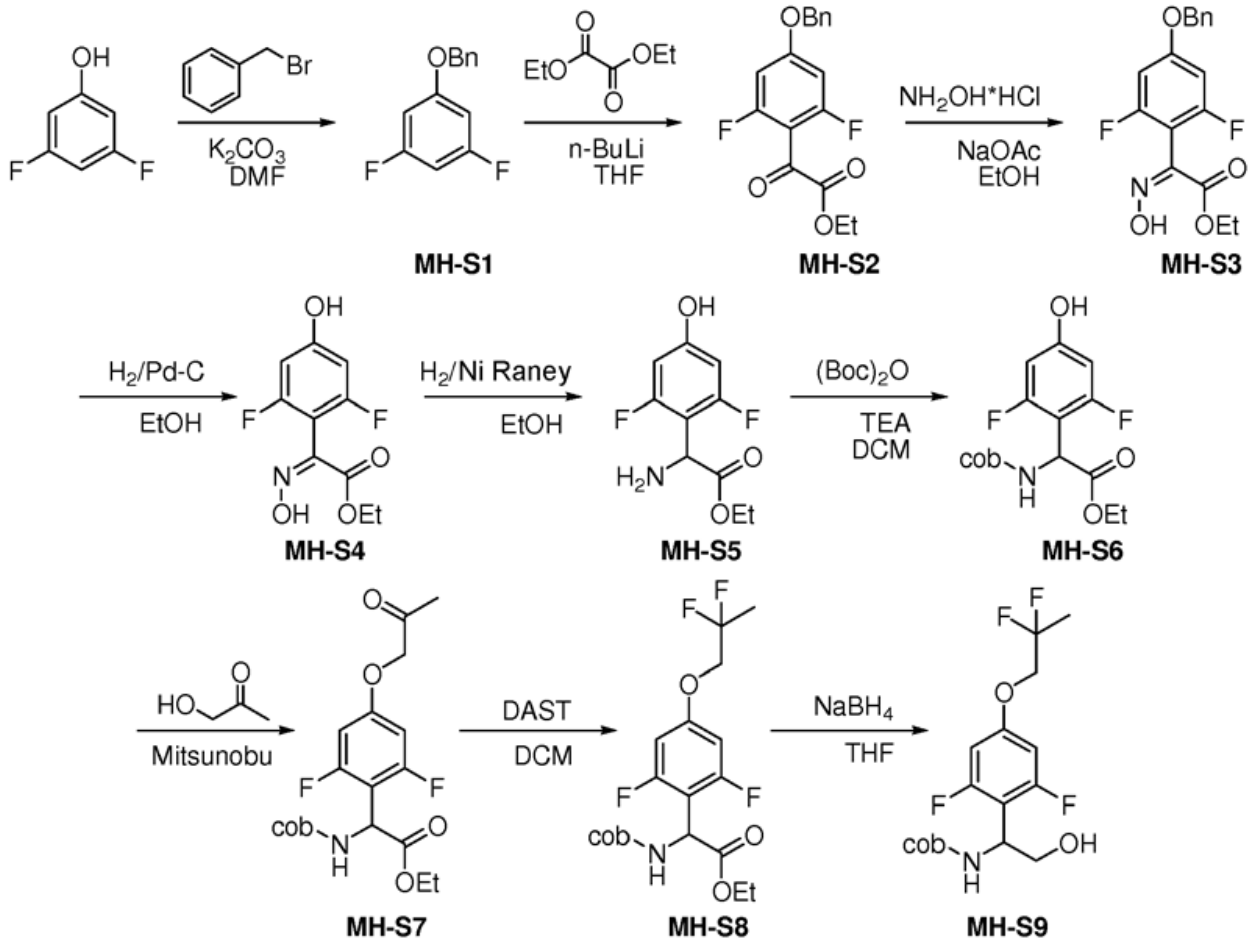
Etapa 6:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2 equivalentes) a una disolución de MG-S5 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MG-S6.

Etapa 7:

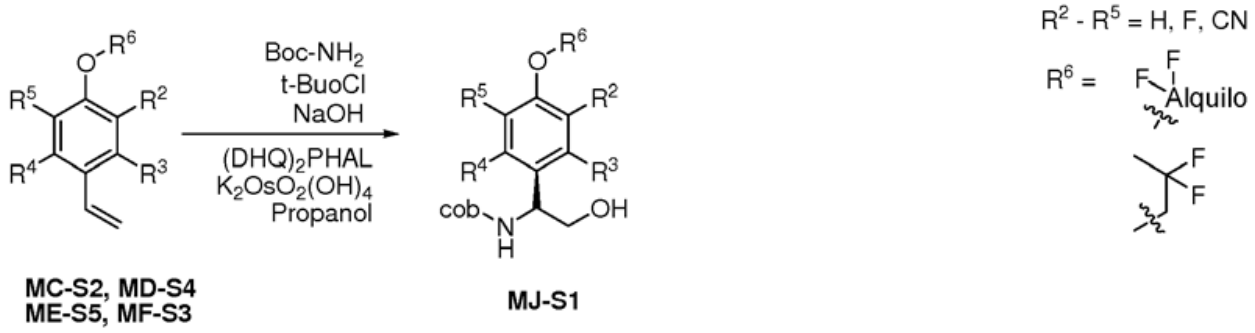
Se añadió borohidruro de sodio (4 equivalentes) en dos lotes iguales (durante 15 min) a una disolución de MG-S6 (1 equivalente) a una mezcla de tetrahidrofurano y metanol a temperatura ambiente. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó hasta ~ 50ºC. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MG-S7, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Método H: Ejemplo 17



Se facilita la descripción en el ejemplo 17

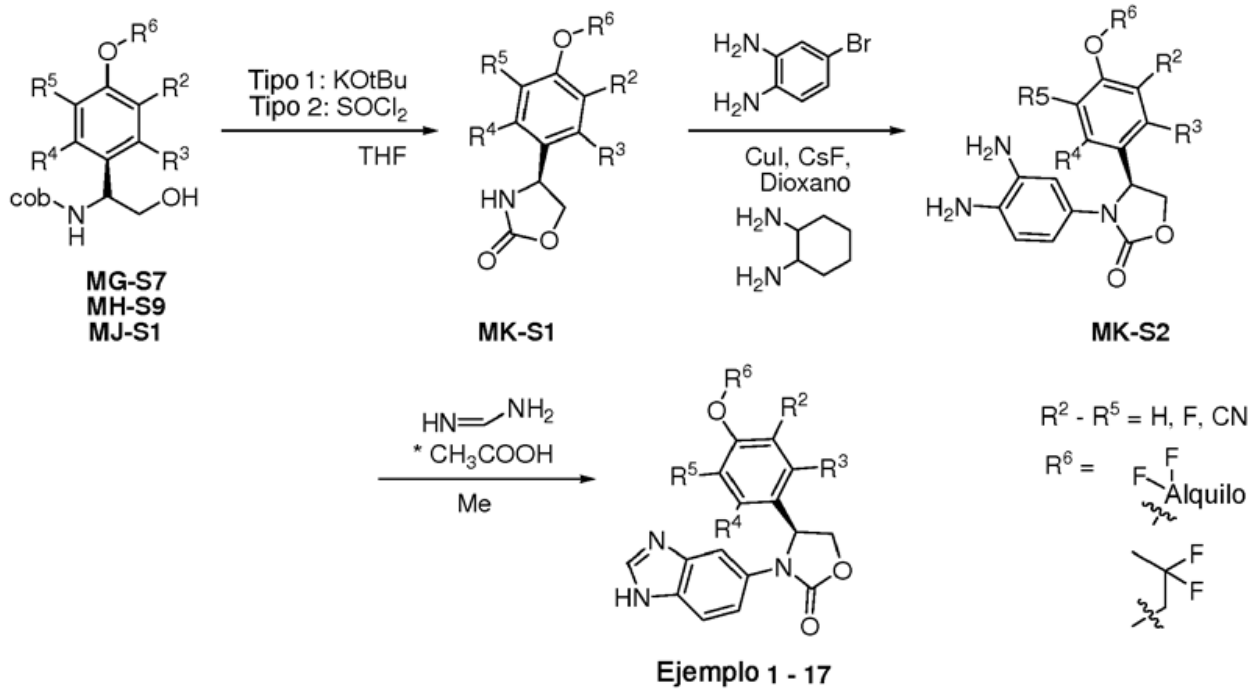
Método J: Ejemplos 1-3, 5-15



Etapa 1:

Se añadió hipoclorito de t-butilo (3 equivalentes) a una disolución con agitación de N-t-butoxicarbonilamida (Boc-NH_2) (3 equivalentes) en 1-propanol e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N a 15ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de 1,4-ftalazindiil éter de hidroquinina ($(DHQ)_2$PHAL, 0,05 equivalentes) en 1-propanol seguido de una disolución del producto intermedio correspondiente MC-S2, MD-S4, ME-S5 o MF-S3 (1 equivalente) en 1-propanol. Finalmente se añadió osmato de potasio dihidratado (0,04 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar los productos intermedios en bruto MJ-S1. Se realizó purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método K: Ejemplos 1-17



Etapa 1:

Tipo 1: Se añadió t-butóxido de potasio (3 equivalentes) a una disolución del producto intermedio correspondiente MG-S7, MH-S9 o MJ-S1 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se acidificó la reacción con ácido acético (pH~6) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando los productos intermedios MK-S1.

Tipo 2: Se añadió cloruro de tionilo (8 equivalentes) gota a gota a una disolución del producto intermedio correspondiente MG-S7, MH-S9 o MJ-S1 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió

la masa restante entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MK-S1.

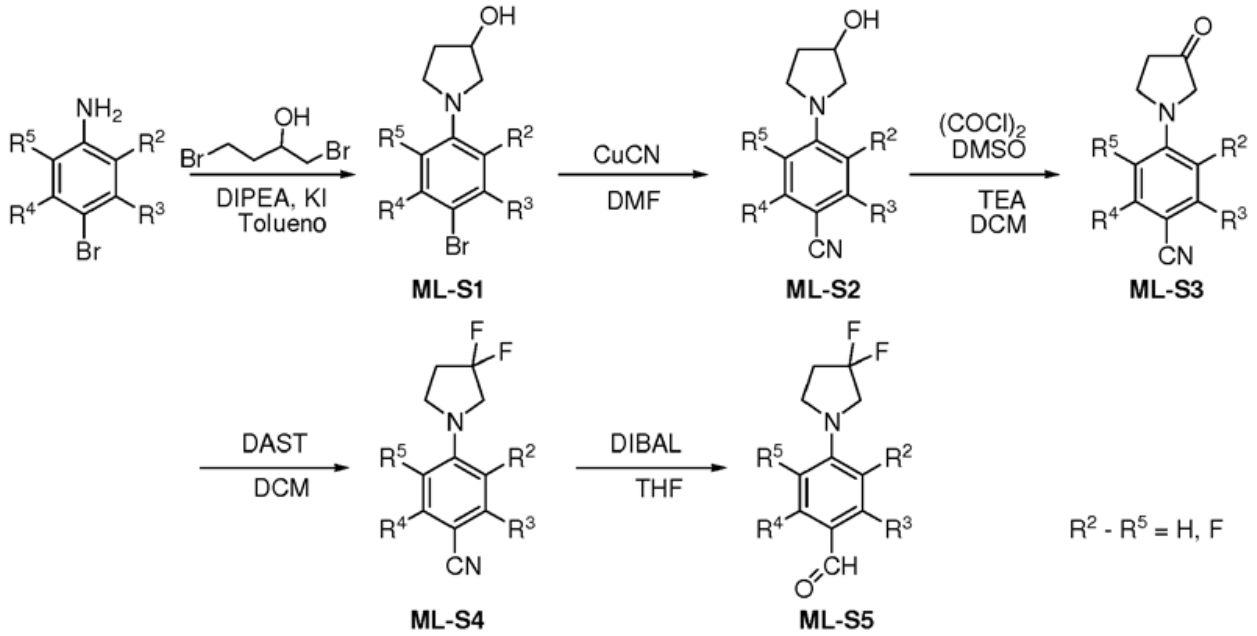
Etapa 2:

Se purgó con gas argón una mezcla del producto intermedio correspondiente MK-S1 (1 equivalente), 1,2-diamino-4-bromobenceno (1 equivalente) y fluoruro de cesio (2 equivalentes) en 1,4-dioxano durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre (0,5 equivalentes) y se purgó la mezcla de reacción durante 10 min más. Finalmente, se añadió 1,2-diaminociclohexano (0,05 equivalentes) y de nuevo se purgó la mezcla de reacción durante otros 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 20 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con dioxina y se concentró a presión reducida para proporcionar los productos intermedios en bruto MK-S2. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna.

Etapa 3:

Se añadió acetato de formamidina (3 equivalentes) a una disolución del compuesto intermedio correspondiente MK-S2 (1 equivalente) en acetonitrilo y se puso a reflujo durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto bruto de lo ejemplos 1-17. Se purificaron los productos mediante lavado con dietil éter, se filtraron y secaron o se purificaron mediante HPLC preparativa o métodos equivalentes.

Método L: Ejemplos 18-20



Etapa 1:

Se añadieron yoduro de potasio (2 equivalentes), N,N-di-isopropiletilamina (2 equivalentes), 1,4-dibromo-2-butanol (2 equivalentes) sucesivamente a la disolución con agitación de la 4-bromoanilina correspondiente (1 equivalente) en tolueno Se agitó la masa de reacción a 90ºC durante 18 h. Se filtró la masa de reacción y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el producto intermedio ML-S1.

Etapa 2:

Se agitó una disolución de ML-S1 (1 equivalente) y cianuro cuproso (1,5 equivalentes) en N,N-dimetilformamida a 150ºCdurante 20 h. Se evaporó a vacío la masa de reacción, luego se agitó en una disolución de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con diclorometano. Se lavó el filtrado con agua; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó ML-S2.

Etapa 3:

Se añadió cloruro de oxalilo (2 equivalentes) a la disolución con agitación de dimetilsulfóxido (4 equivalentes) en diclorometano a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de ML-S2 (1 equivalentes) en diclorometano a -78ºC y se agitó la disolución durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió trietilamina (5 equivalentes) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 40 min. Se extinguió la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto ML-S3, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

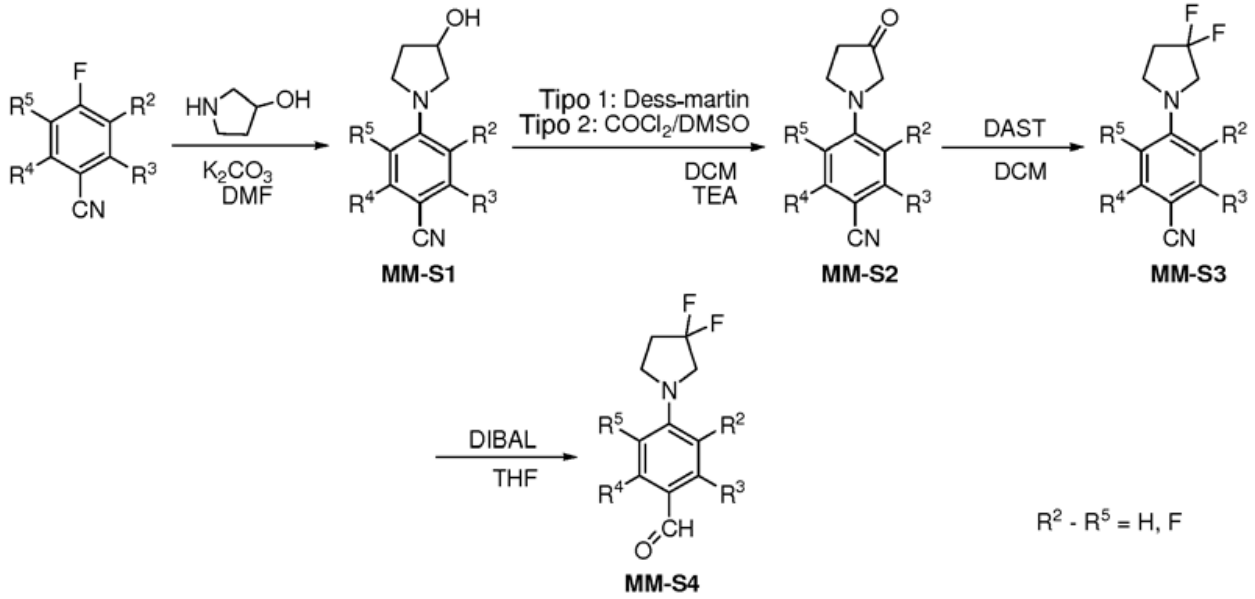
Etapa 4:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2 equivalentes) a una disolución de ML-S3 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, bicarbonato, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto ML-S4, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 5:

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,5 M, 2 equivalentes) a una disolución de ML-S4 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a -70ºC y se calentó la mezcla lentamente hasta 0ºC. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra proporcionó ML-S5.

Método M: Ejemplos 21-22



Etapa 1:

Se añadió (R)-3-hidroxipirrolidina (1,5 equivalentes) a la disolución con agitación del 4-fluorobenzonitrilo correspondiente (1 equivalente) y carbonato de potasio (1 equivalente) en dimetilformamida y se agitó la mezcla durante la noche a 80ºC. Se filtró la masa de reacción, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó a vacío. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra proporcionó MN-S1.

Etapa 2:

Tipo 1:

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2 equivalentes) a una disolución de MM-S1 (1 equivalente) y se agitó la mezcla durante 15 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con diclorometano. Se lavó el filtrado con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar MM-S2, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Tipo 2:

Se añadió cloruro de oxalilo (2 equivalentes) a una disolución con agitación de dimetilsulfóxido seco (4 equivalentes) en diclorometano a -78ºC y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió gota a gota una disolución de MM-S1 (1 equivalente) en diclorometano a -78ºC y se agitó la disolución durante 2 h a la misma temperatura. Se añadió trietilamina (5 equivalentes) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra proporcionó MM-S2.

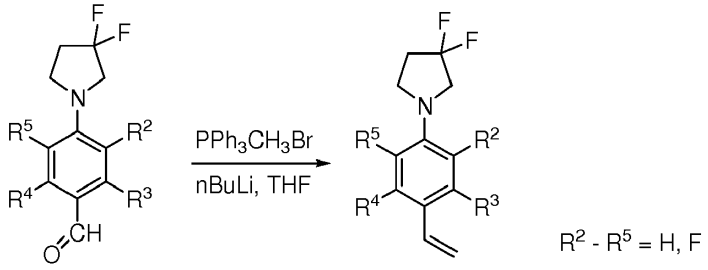
Etapa 3:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,1 equivalentes) a una disolución de MM-S2 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MM-S3, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 4:

Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en tolueno (1 M; 2 equivalentes) a una disolución con agitación de MM-S3 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a -10ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con disolución de cloruro de amonio, se filtró y el filtrado se extrajo en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio MM-S4.

Método N: Ejemplos 18-22



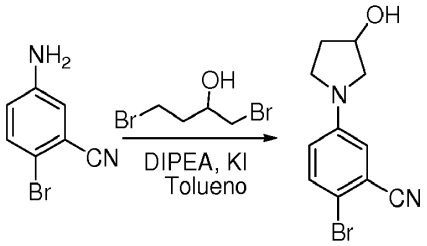
ML-S5
MM-S4

MN-S1

Etapa 1:

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,2 M; 2 equivalentes) a una disolución con agitación de bromuro de metil-trifenilfosfonio (2 equivalentes) en tetrahidrofurano a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de los productos intermedios correspondientes ML-S5 o MM-S4 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h. Se extinguió la reacción con ácido acético y se ajustó el valor del pH a pH 5. Se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MN-S1.

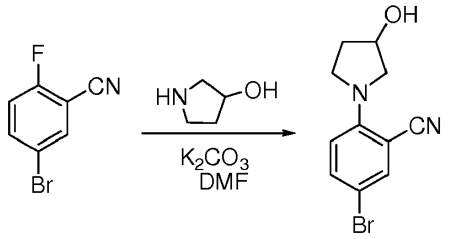
Método O: Ejemplo 23



MO-S1

Se facilita la descripción del método en el ejemplo 23.

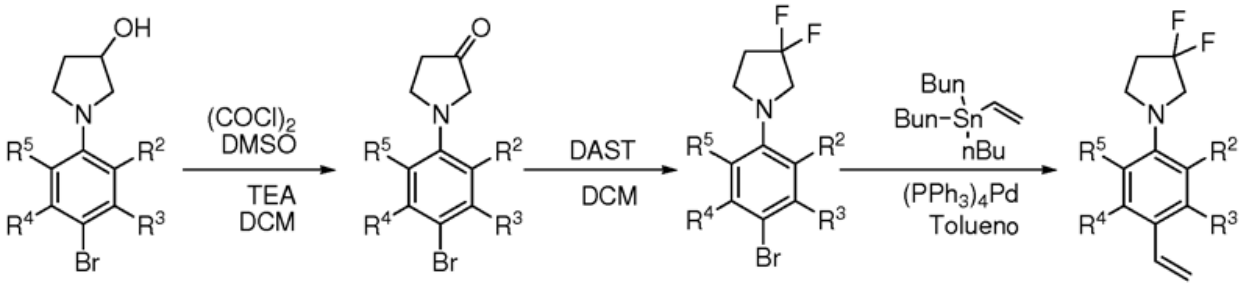
Método P: Ejemplo 24



MP-S1

Se facilita la descripción del método en el ejemplo 24.

Método Q: Ejemplos 23-24



MO-S1
MP-S1

MQ-S1

MQ-S2

MQ-S3

R^2 - R^5 = H, CN

Etapa 1:

Se añadió cloruro de oxalilo (2 equivalentes) a una disolución de dimetilsulfóxido (4 equivalentes) en diclorometano a -78ºC y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio correspondiente MO-S1 o MP-S1 (2,45 g, 9,21 mmol) en diclorometano durante 10 min y se agitó la mezcla durante 1 hora a -78ºC. Se añadió trietilamina (5 equivalentes) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MQ-S1, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

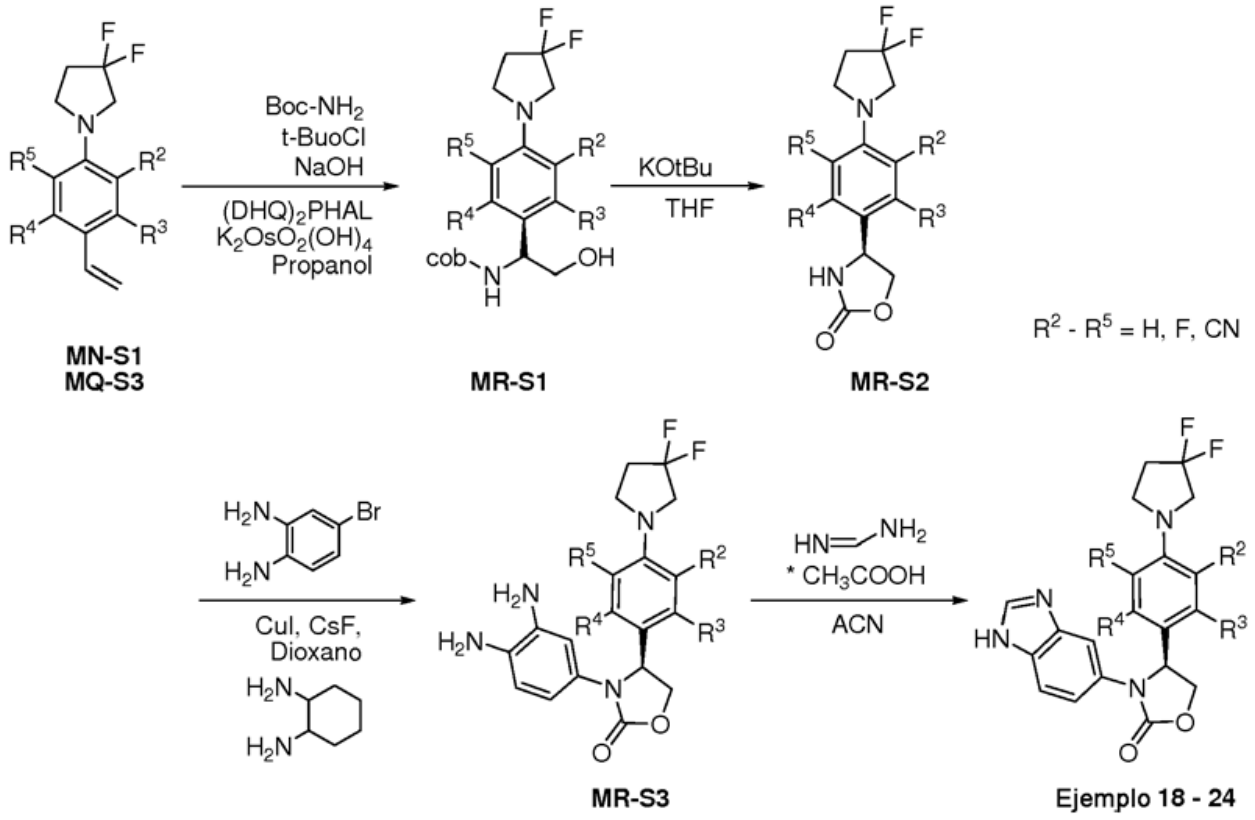
Etapa 2:

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2 equivalentes) a una disolución de MQ-S1 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MQ-S2.

Etapa 3:

Se purgó con gas argón una disolución de MQ-S2 (1,1 g, 3,85 mmol) y tri-n-butil-vinil-estaño (1,3 equivalentes) en tolueno durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,02 equivalentes) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MQ-S3.

Método R: Ejemplos 18-24



Etapa 1:

Se añadió hipoclorito de t-butilo (3 equivalentes) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (3 equivalentes) en 1-propanol e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se purgó con gas argón una disolución de 1,4-ftalazindiil éter de hidroquinina ($(DHQ)_2PHAL$, 0,05 equivalentes) en 1-propanol, seguido de una disolución del producto intermedio correspondiente MN-S1 o MQ-S1 (1 equivalente) en 1-propanol. Finalmente se añadió osmato de potasio dihidratado (0,04 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min adicionales a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MR-S1.

Etapa 2:

Se añadió t-butóxido de potasio (2 equivalentes) a una disolución con agitación de MR-S1 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a 0ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar MR-S2 usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 3:

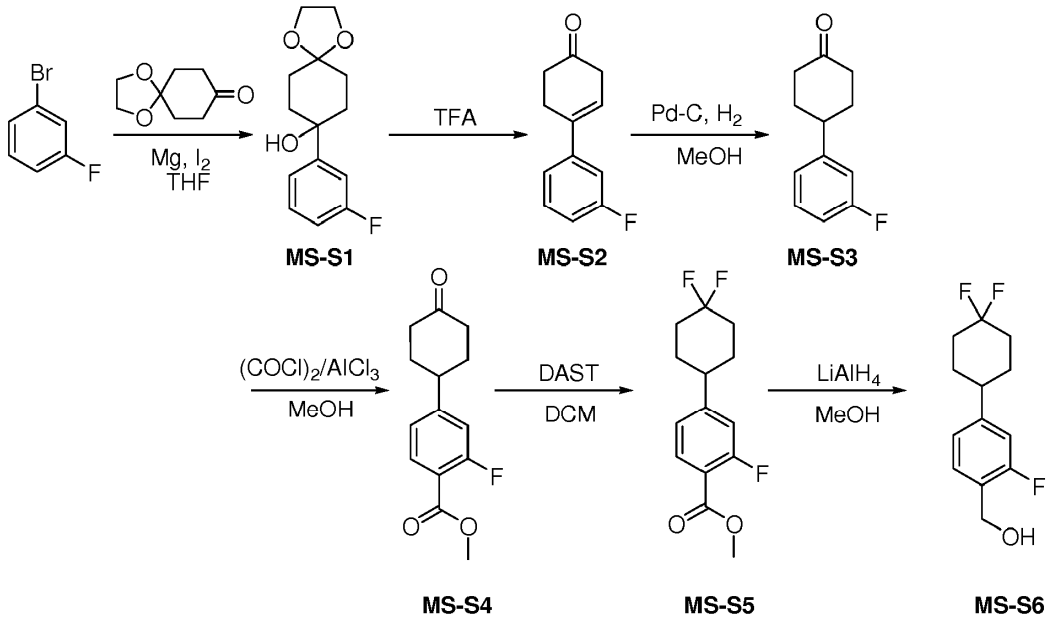
Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (1 equivalente), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (1,1 equivalentes) y fluoruro de cesio (2 equivalentes) en 1,4-dioxano durante 10 min en un tubo sellado. Se añadieron yoduro de cobre (0,15 equivalentes) y 1,2-diaminociclohexano (0,15 equivalentes) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó el tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra proporcionó MR-S3.

Etapa 4:

Se añadió acetato de formamidina (2 equivalentes) a una disolución de MR-S3 (1 equivalente) en acetonitrilo y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica

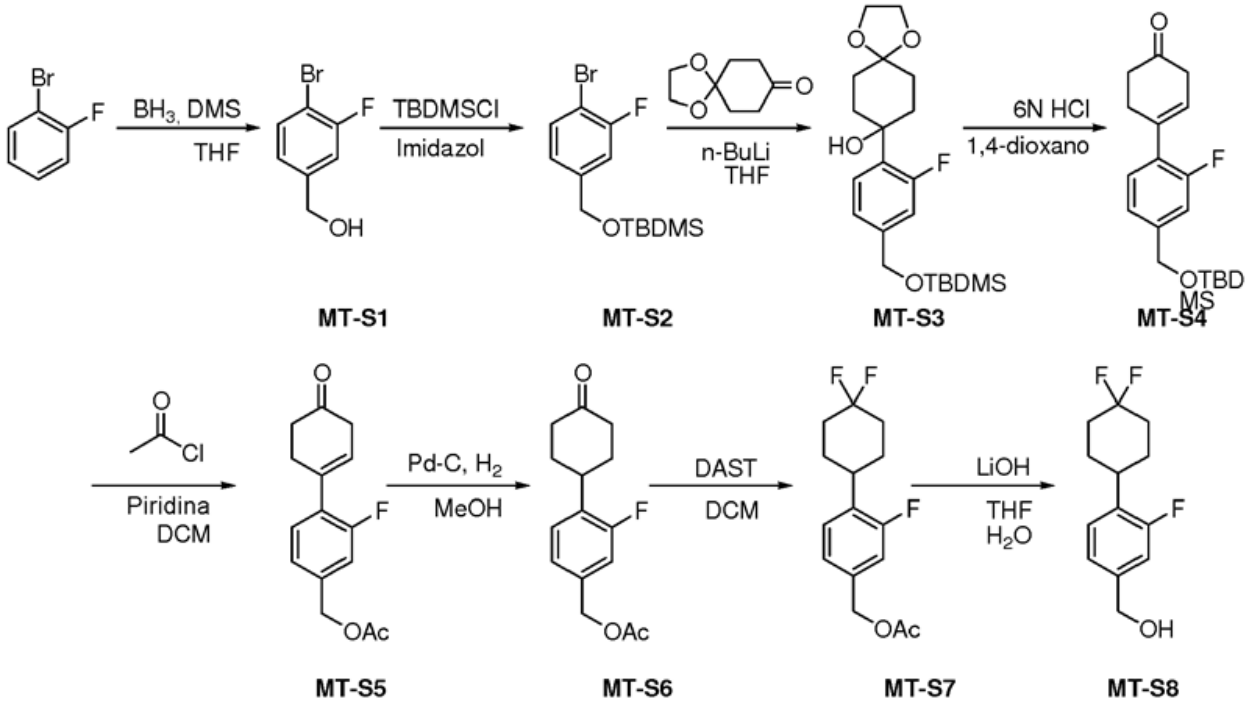
combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se trituró el producto en bruto con dietil éter y se secó para proporcionar los ejemplos 18-24.

Método S: Ejemplo 25



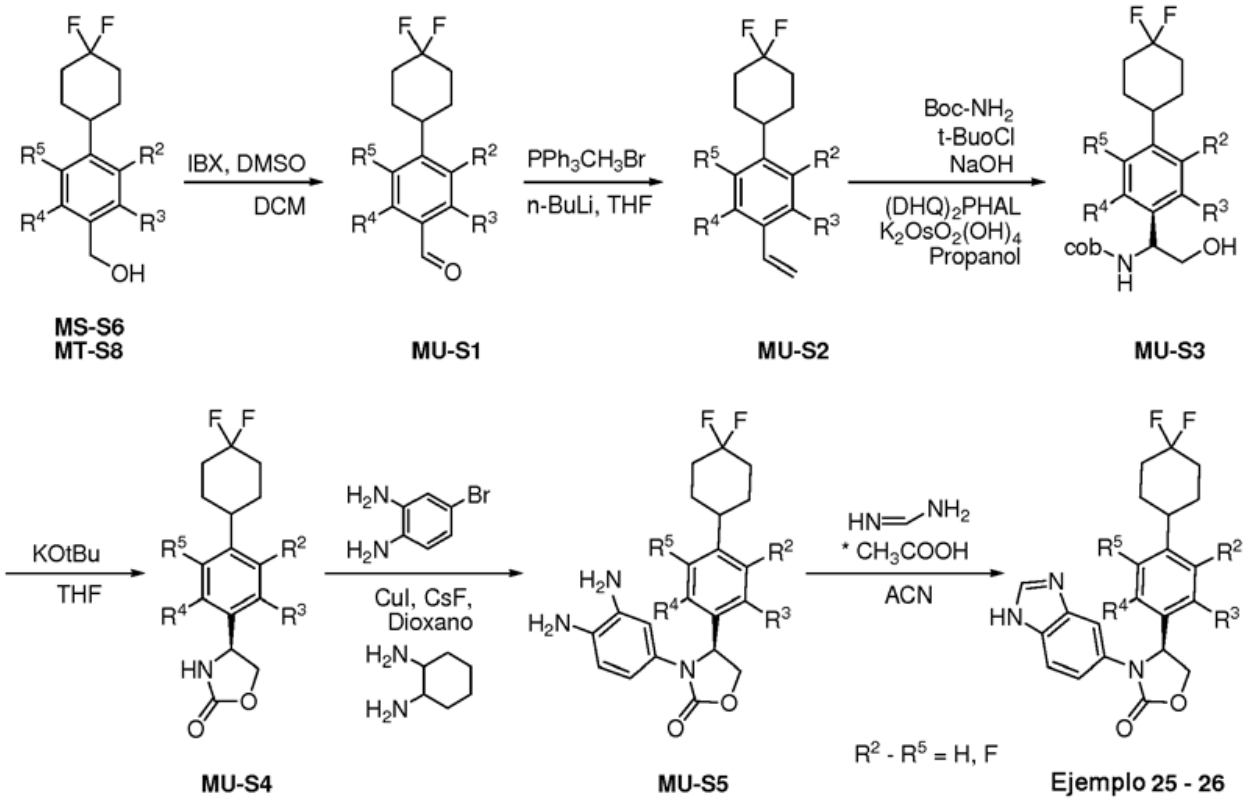
Se facilita la descripción del método en el ejemplo 25.

Método T: Ejemplo 26



Se facilita la descripción del método en el ejemplo 26.

Método U: Ejemplos 25-26



Etapa 1:

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (3 equivalentes) a una disolución de MS-S6 o MT-S8 (1 equivalente) en diclorometano:dimetilsulfóxido (3:1) y se agitó la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre sílice proporcionó MU-S1.

Etapa 2:

Se añadió N-butil-litio (2,2 M; 2 equivalentes) a una disolución con agitación de metilbromuro de trifenilfosfonio (2 equivalentes) en tetrahidrofurano a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MU-S1 (1 equivalente) en tetrahidrofurano a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MU-S2.

Etapa 3:

Se añadió hipoclorito de t-butilo (3,1 equivalentes) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (3 equivalentes en 1-propanol e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de 1,4-ftalazindiil éter de hidroquinina ($(DHQ)_2PHAL$, 0,05 equivalentes) en 1-propanol, seguido de una disolución de MU-S2 (1 equivalente) en 1-propanol. Finalmente se añadió osmato de potasio dihidratado (0,4 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MU-S3.

Etapa 4:

Se añadió t-butóxido de potasio (3 equivalentes) en 2 porciones a una disolución con agitación de MU-S3 (1 equivalente) en tetrahidrofurano durante 15 min a 0ºC, y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada

sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar MU-S4, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

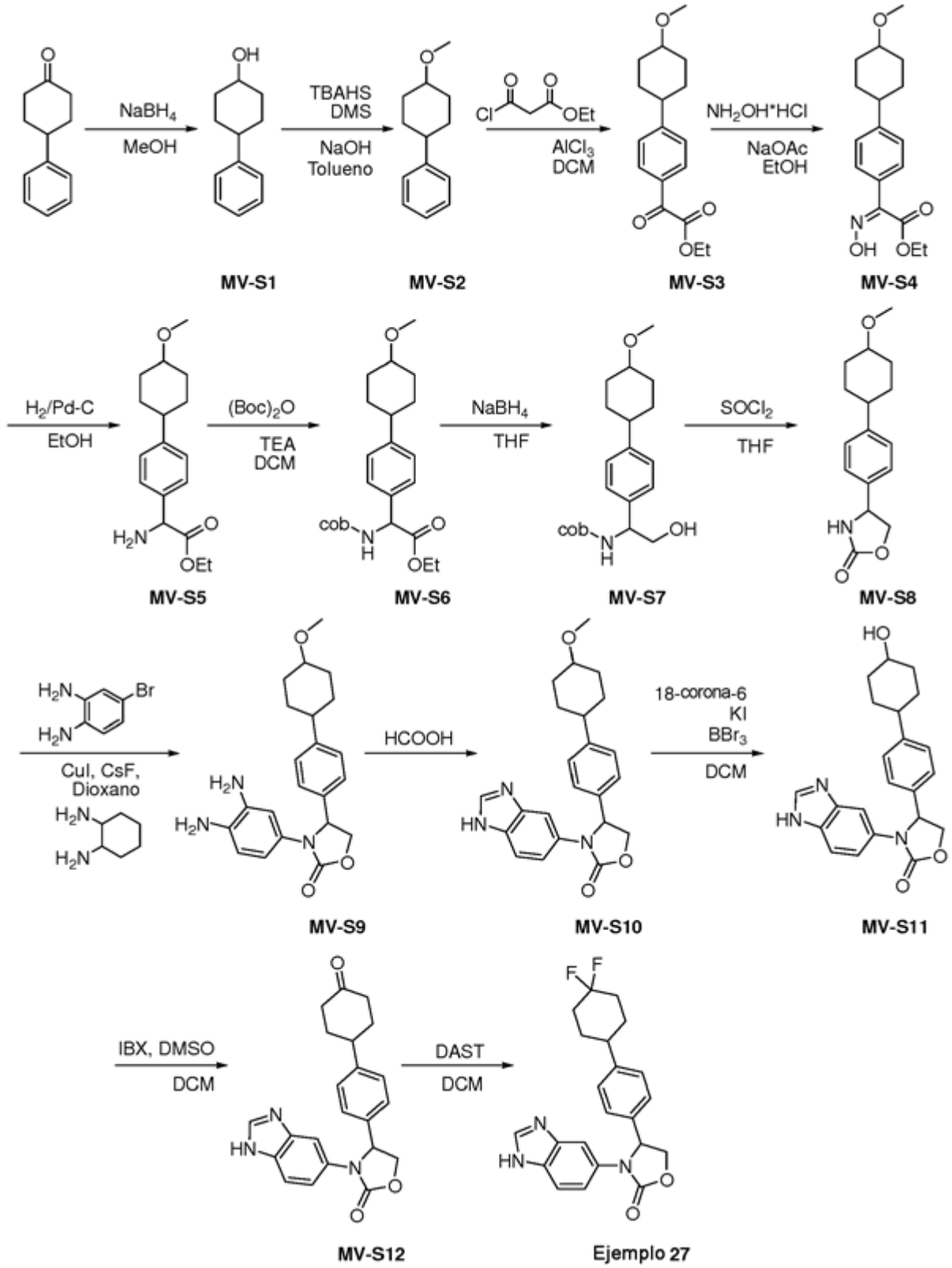
Etapa 5:

Se purgó con gas argón una mezcla de MU-S4 (1 equivalente), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (1 equivalente) y fluoruro de cesio (2 equivalentes) en 1,4-dioxano durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (0,38 equivalentes) y 1,2-diaminociclohexano (0,38 equivalentes) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 16 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra proporcionó MU-S5.

Etapa 6:

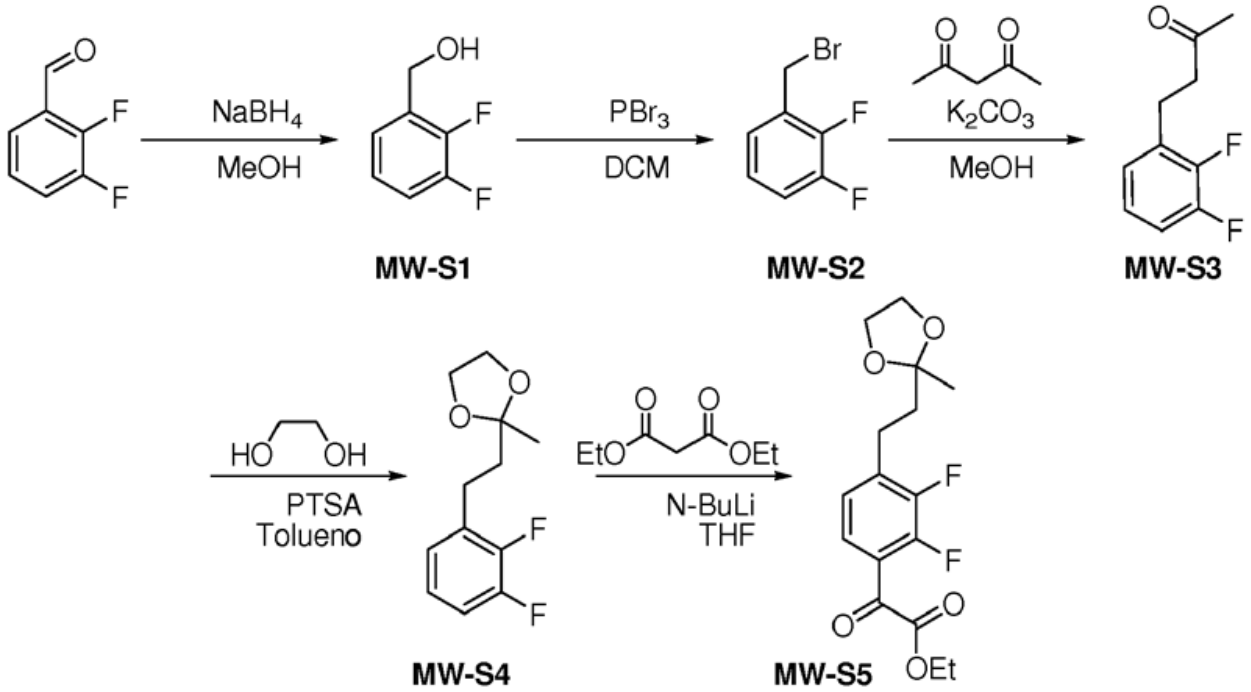
Se añadió acetato de formamidina (3 equivalentes) a una disolución de MU-S5 (1 equivalente) en acetonitrilo y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre neutro proporcionó los ejemplos 25-26.

Método V: Ejemplo 27



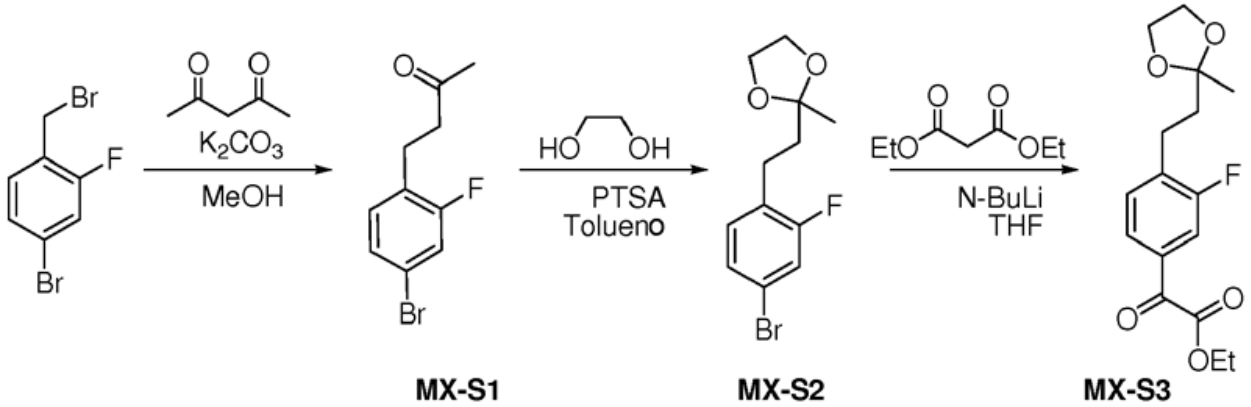
Se facilita la descripción del método en el ejemplo 27.

Método W: Ejemplo 28



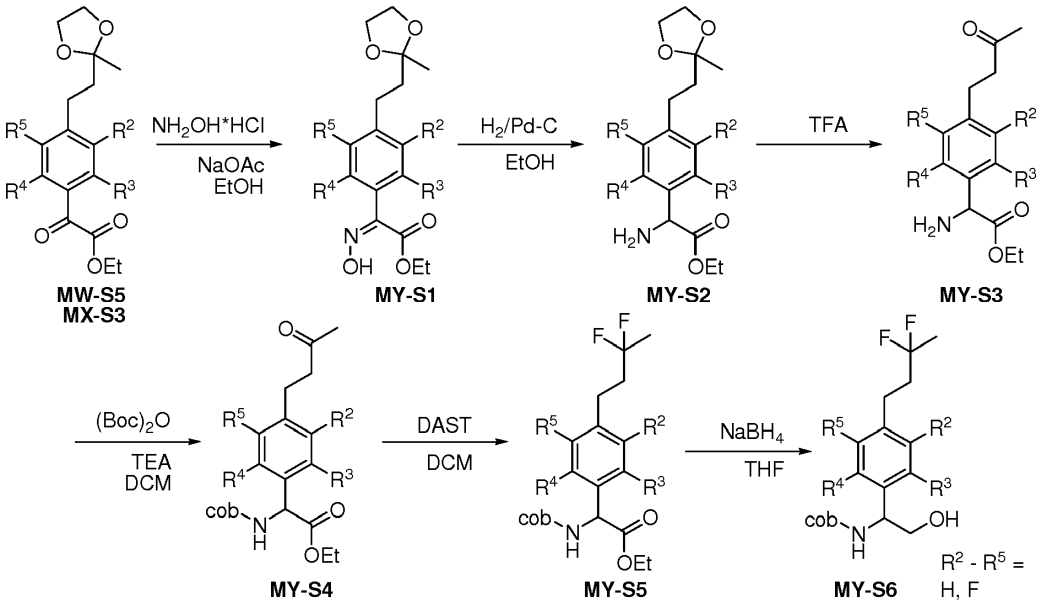
Se facilita la descripción del método en el ejemplo 28.

Método X: Ejemplo 29



Se facilita la descripción del método en el ejemplo 29.

Método Y: Ejemplos 28-29



Etapa 1:

Se añadieron sucesivamente acetato de sodio (2 equivalentes) e clorhidrato de hidroxilamina (2 equivalentes) a una disolución del producto intermedio correspondiente MW-S5 o MX-S3 (1 equivalente) en etanol absoluto y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MY-S1, usado adicionalmente sin ninguna purificación como.

Etapa 2:

Se hidrogenó una disolución de MY-S1 (1 equivalente) en etanol absoluto sobre Pd-C al 10% en un aparato Parr. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar MY-S2, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 3:

Se añadió una cantidad suficiente (alto exceso) de ácido trifluoroacético a una disolución de MY-S2 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió la masa restante en ácido clorhídrico (6 N) y se lavó con acetato de etilo al 40% en éter de pet. Se basificó la fase acuosa con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MY-S3 usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 4:

Se añadieron sucesivamente trietilamina (3 equivalentes) y dicarbonato de di-tercbutilo (1,1 equivalentes) a una disolución de MY-S3 (1 equivalente) en diclorometano y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MY-S4.

Etapa 5:

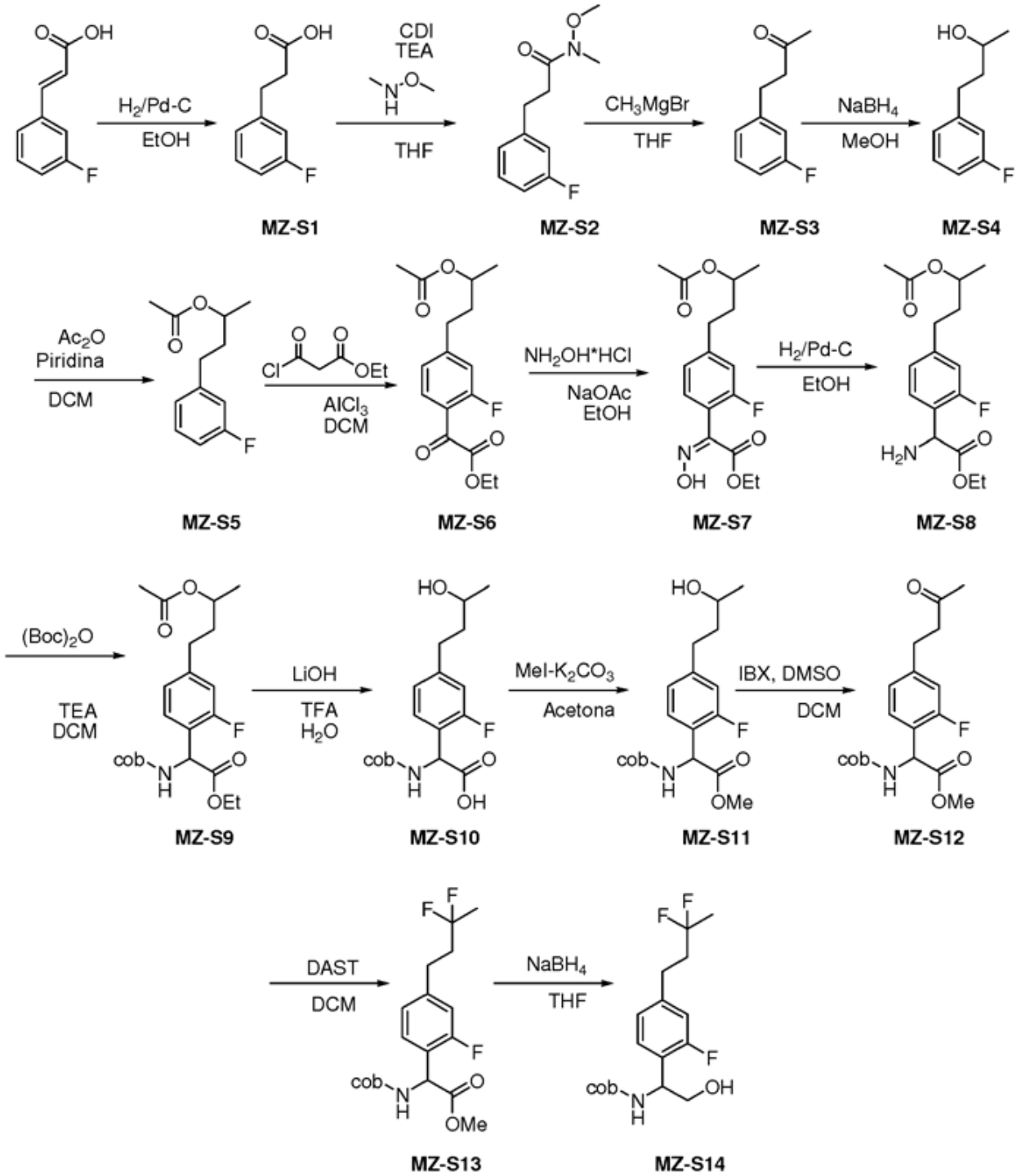
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3 equivalentes) a una disolución de MY-S4 (1 equivalente) en diclorometano a 0ºC y se agitó la mezcla durante 52 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó MY-S5.

Etapa 6:

Se añadió lentamente borohidruro de sodio (2 equivalentes) a una disolución de MY-S5 (1 equivalente) en metanol a temperatura ambiente. Se agitó la masa de reacción durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con

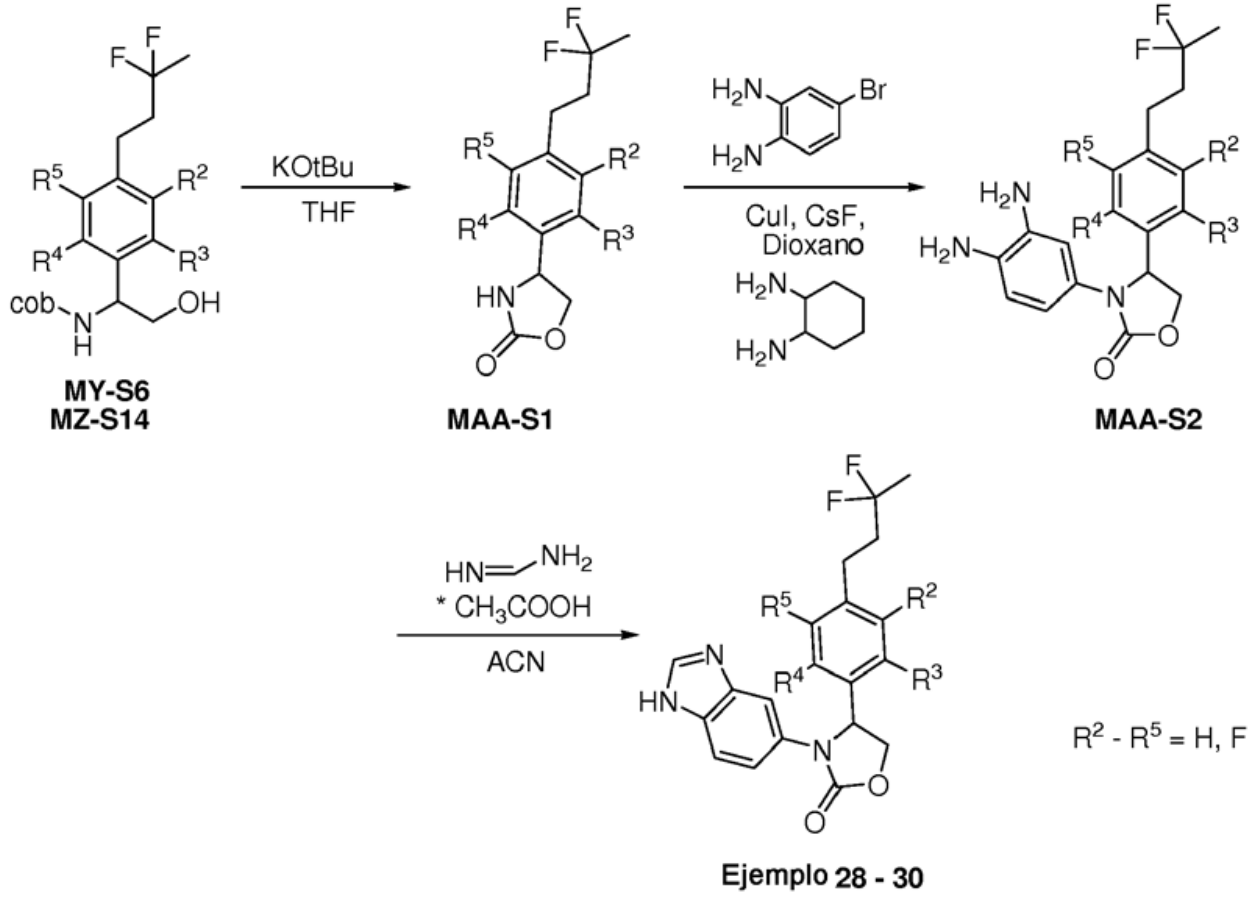
acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar MY-S6 usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Método Z: Ejemplo 30



Se facilita la descripción del método en el ejemplo 30.

Método AA: Ejemplos 28-30



Etapa 1:

Se añadió lentamente t-butóxido de potasio (2,5 equivalentes) a una disolución con agitación del producto intermedio MY-S6 o MZ-S14 correspondiente (1 equivalente) en tetrahidrofurano a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar MAA-S1, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 2:

Se purgó con gas argón una mezcla de MAA-S1 (1 equivalente), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (1 equivalente) y fluoruro de cesio (2 equivalentes) en 1-4dioxano durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (0,2 equivalentes) y 1,2-diaminociclohexano (0,3 equivalentes) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 20 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra proporcionó MAA-S2.

Etapa 3:

Se añadió acetato de formamidina (3 equivalentes) a una disolución de MAA-S2 (1 equivalente) en acetonitrilo y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar los ejemplos 28-30.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3, 3-difluorobutoxi)-2,3-difluorofenil)-oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MA-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 2,3-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (9,0 g, 58 mmol), 4-cloro-2-butanol (18,87 g, 174 mmol) y carbonato de potasio (16,04 g, 116 mmol) (200 ml) durante 20 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró. Se repartió el filtrado con agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 18 g (en bruto) como un líquido amarillo.

Etapa 2 (MA-S2):

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (89,12 g, 318 mmol) a una disolución de MA-S1 (7,6 g en bruto, 36,3 mmol) en diclorometano (50 ml), dimetilsulfóxido (50 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la disolución combinada de filtrado y lavado de nuevo sucesivamente con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el MA-S2 bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente para proporcionar 12 g (91%) de 299b como un sólido amarillo pálido.

Etapa (MA-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (19,7 ml, 142 mmol) a una disolución de MA-S2 (8 g, 35 mmol) en diclorometano (160 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 35 h. Se extinguió la reacción en agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1x50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener 9,6 g de MA-S3 en bruto.

Etapa 4 (MC-S1):

Se añadió DIBAL (1,5 M; 52,3 ml, 78 mmol) lentamente a una disolución de MA-S3 (9,6 g, 39 mmol) en tetrahidrofurano seco (120 ml) a -30ºC durante 15 min. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el MC-S1 bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando acetato de etilo al 8-10% en éter de pet. como eluyente para proporcionar 5,96 g (98%) de MC-S1 como líquido amarillo.

Etapa 5 (MC-S2):

Se añadió N-butil-litio en hexano (2,5 M; 19,06 ml, 46 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (17,02 g, 46 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -50ºC y se agitó adicionalmente durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MC-S1 (5,96 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción a -50ºC. Se calentó la temperatura de la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó de nuevo durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el MC-S2 bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4,8 g (99%) de MC-S2 como líquido amarillo pálido.

Etapa 6 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (2,07 ml, 18,21 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (2,12 g, 18,14 mmol) en 1-propanol (24 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (0,738 g en 46 ml de agua) a 15ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (236 mg, 0,3 mmol) en 1-propanol (24 ml) seguido de una disolución de MC-S2 (1,5 g, 6 mmol) en 1-propanol (24 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (89 mg, 0,24 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar en bruto. Se mantuvo otro lote similar y la purificación de ambos mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 18-20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,6 g (56%) de MJ-S1 como un sólido amarillo.

Etapa 7 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (1,7 g, 15,6 mmol) a una disolución de MJ-S1 (2,0 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) a una temperatura de 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se acidificó la masa de reacción con ácido acético (pH~6) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 1,15 g de MK-S1 como aceite.

Etapa 8 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (1,15 g, 3,7 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (588 mg, 3,7 mmol) y fluoruro de cesio (1,1 g, 7,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 10 min. A esto, se añadió yoduro de cobre (355 mg, 1,8 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante otros 10 min. Finalmente, se añadió 1,2-diaminociclohexano (21 mg, 0,18 mmol) a la reacción y se continuó con el purgado de nuevo durante 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con dioxina y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto MK-S2. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 1,5% en cloroformo como eluyente para proporcionar 890 mg (57%) como un sólido gomoso marrón.

Etapa 9 (Ejemplo 1):

Se añadió acetato de formamidina (680 mg, 6,3 mmol) a una disolución de MK-S2 (890 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo.

Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante lavado con dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar 240 mg (27%) de PQPL-299 como un sólido marrón pálido. Intervalo de fusión: 222-223ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,18 (d, 1H); 7,61 -7,43 (m, 2H); 7,29-7,17 (m, 2H); 7,00 (t, 1H); 5,92-5,88 (m, 1H); 4,84 (t, 1H); 4,31 (q, 1H); 4,16 (t, 2H); 2,41-2,30 (m, 2H); 1,64 (t, 3H); EM = 424,1 (M+1); HPLC~98,03%: HPLC quiral~99,92%.

Ejemplo 2

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MA-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (10,0 g, 72,8 mmol), 3-cloropropanol (8,4 g, 87,6 mmol) y carbonato de potasio (20 g, 146 mmol)) en acetonitrilo (100 ml) durante 24 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró. Se repartió el filtrado con agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 12 g de MS-S1 como producto intermedio en bruto, usado adicionalmente sin purificación.

Etapa 2 (MA-S2):

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (13 g, 30,76 mmol) a una disolución de MA-S1 (6 g, 30,76 mmol) en diclorometano (60 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavaron el filtrado y los lavados combinados sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante trituración con éter de pet. proporcionó 6 g de MS-S2 como un sólido.

Etapa 3 (MA-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (17 ml, 124,34 mmol) a una disolución de MS-S2 (12 g, 62,16 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se extinguió la reacción en agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener 6,2 g de MS-S3 como producto intermedio en bruto, usado adicionalmente para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4 (MC-S1):

Se añadió DIBAL (1,5 M en THF; 37,2 ml, 55,81 mmol) lentamente a una disolución de MS-S3 (6 g, 27,90 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a -30ºC durante 15 min. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 10% en éter de pet. como eluyente para proporcionar 5 g de MC-S1 como un color pálido líquido marrón

Etapa 5 (MC-S2):

Se añadió N-butil-litio (2,4 M; 15,3 ml, 36,70 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (13,1 g, 36,70 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -30ºC y luego se agitó la disolución durante 30 min. a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MC-S1 (4 g, 18,34 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a la mezcla de reacción a -30ºC. Se calentó la temperatura de la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se

extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 3,4 g de MC-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 6 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (5,38 ml, 47,3 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (5,52 g, 47,20 mmol) en 1-propanol (32 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (1,98 g en 120 ml de agua) a 15ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (612 mg, 0,78 mmol) en 1-propanol (32 ml), seguido de una disolución de MC-S2 (3,4 g, 15,60 mmol) en 1-propanol (32 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (230 mg, 0,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante otros 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,7 g de MJ-S1 como un sólido marrón.

Etapa 7 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (2,7 ml, 36,67 mmol) gota a gota a una disolución de MJ-S1 (1,6 g, 4,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,15 g de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 8 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (1,1 g, 4,0 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (1,12 g, 6,0 mmol) y fluoruro de cesio (1,2 g, 8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) durante 10 min. A esta mezcla se le añadió yoduro de cobre (380 mg, 2 mmol) y se purgó la disolución adicionalmente durante otros 10 min. Finalmente, se añadió 1,2-diaminociclohexano (230 mg, 2 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante otros 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 18 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celita, se lavó con dioxina y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente para proporcionar 900 mg de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 9 (Ejemplo 2):

Se añadió acetato de formamidina (740 mg, 7,1 mmol) a una disolución de MK-S2 (900 mg, 2,36 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. Se realizó purificación mediante lavado con dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar 500 mg del ejemplo 2 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 199-204ºC; ^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ 12,2 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,22 (d, 1H); 6,84 (dd, 1H); 6,74 (dd, 1H); 6,17 (t a, 1H); 5,85 (q, 1H); 4,83 (t, 1H); 4,24 (q, 1H); 4,07-4,03 (m, 2H); 2,27-2,23 (m, 2H); EM = 392,0 (M+1); HPLC ~98,63%; HPLC quiral ~99,86%.

Ejemplo 3

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3, 3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MA-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (10,0 g, 72,99 mmol), 4-cloro-2-butanol (16 ml, 145,98 mmol) y carbonato de potasio (30 g, 218,97 mmol)) en acetonitrilo (200 ml) durante 24 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se repartió el filtrado con agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 18 g de MA-S1 como producto intermedio en bruto, dado como un líquido marrón.

Etapa 2 (MA-S2):

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (80 g, 287,07 mmol) a una disolución de MA-S1 (15 g, 71,77 mmol) en diclorometano (100 ml) y dimetilsulfóxido (100 ml) y se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa

de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavaron el filtrado y los lavados combinados sucesivamente con agua, salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante trituración con éter de pet. proporcionó 13 g de MA-S2 como un sólido blanquecino.

Etapa 3 (MA-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (21 ml, 154,58 mmol) a una disolución de MA-S2 (8 g, 38,64 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0ºC. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se extinguió la reacción en agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1x200 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener 7 g de MA-S3 como producto intermedio en bruto, usado adicionalmente para la siguiente etapa.

Etapa 4 (MC-S1):

Se añadió DIBAL (1,5 M; 61 ml, 61 mmol) lentamente a una disolución de MA-S3 (7,0 g, 30,56 mmol) en tetrahidrofurano seco (120 ml) a -30ºC durante 15 min. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó de nuevo durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 5-7% en éter de pet. como eluyente para proporcionar 6,0 g de MC-S1 como un líquido marrón pálido

Etapa 5 (MC-S2):

Se añadió N-butil-litio en hexano (2,5 M; 25 ml, 62,11 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (27 g, 77,58 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a -30ºC y se agitó la disolución durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MC-S1 (6,0 g, 25,862 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a la mezcla de reacción a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4,5 g de MC-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 6 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (2,2 ml, 19,56 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (2,28 g, 19,56 mmol) en 1-propanol (26 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (1,16 g en 73 ml de agua) a 15ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (254 mg, 0,32 mmol) en 1-propanol (26 ml) seguido de una disolución de MC-S2 (1,5 g, 6,5 mmol) en 1-propanol (26 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (95 mg, 0,26 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 18-20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 600 mg de MJ-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 7 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (920 mg, 8,265 mmol) a una disolución de MJ-S1 (1,2 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido acético (pH~6) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 800 mg de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 8 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (800 mg, 2,76 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (517 mg, 2,76 mmol) y fluoruro de cesio (840 mg, 5,53 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre (103 mg, 0,544 mmol) y se purgó la mezcla de reacción adicionalmente durante otros 10 min. Finalmente, se añadió 1,2-diaminociclohexano (350 mg, 0,3 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante los siguientes 10 min. Se agitó luego la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 18 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con dioxina y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente para proporcionar 400 mg de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 9 (Ejemplo 3):

Se añadió acetato de formamidina (315 mg, 3,0 mmol) a una disolución de MK-S2 (400 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante lavado con dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar 200 mg del ejemplo 3 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 199-200ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,35-7,15 (m, 2H); 6,86-6,81 (m, 1H); 6,75-6,71 (m, 1H); 5,85 (t, 1H); 4,83 (t, 1H); 4,24 (q, 1H); 4,08 (t, 2H); 2,39-2,26 (m, 2H); 1,63 (t, 3H); EM = 406,1 (M+1); HPLC~95,71%: HPLC quiral~99,01%.

Ejemplo 4

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)fenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MG-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (17,5 ml, 0,239 mol) a una suspensión de (S)-4-hidroxifenilglicina (20 g, 0,120 mol) en metanol (100 ml) a 0ºC gota a gota. Se calentó lentamente la mezcla hasta reflujo y se mantuvo así durante 15 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se destiló el residuo dos veces con éter de pet. El secado a vacío proporcionó 25,2 g (96,55%) de MG-S1 como un sólido blanco.

Etapa 2 (MG-S2):

Se añadieron sucesivamente carbonato de potasio acuoso (31,8 g, 0,230 mol en 100 ml de agua) y anhídrido Boc (31,65 ml, 0,138 mol) a una suspensión de MG-S1 (25,0 g, 0,115 mol) en 1,4-dioxano (200 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se suspendió el compuesto en éter de pet., se agitó durante 30 min, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 28,9 g (89,43%) de MG-S2 como un sólido blanco.

Etapa 3 (MG-S3):

Se añadieron trifenilfosfina (2,09 g, 8,01 mmol) y 3-benciloxi-1-propanol (1,01, 6,40 mmol) sucesivamente a una disolución con agitación de MG-S3 (1,5 g, 5,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (50 ml, 0,319 mol) gota a gota y se agitó la masa de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,8 g (78,98%) de MG-S3 como un líquido espeso incoloro.

Etapa 4 (MG-S4):

Se hidrogenó una disolución de MG-S3 (1,8 g, 4,21 mmol) en metanol (50 ml) sobre Pd/C (al 10%; 450 mg) a 80 psi durante 2 h en un aparato Parr. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con metanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar 1,3 g (91,10%) de MG-S4 como un sólido blanquecino.

Etapa 5 (MG-S5):

Se añadió ácido yodoxibenzoico (3,63 g, 12,98 mmol) a una disolución de MG-S4 (1,1 g, 3,24 mmol) en diclorometano y dimetilsulfóxido (30 ml: 1 ml) y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 730 mg (66,91%) de MG-S5 como un jarabe amarillo.

Etapa 6 (MG-S6):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,56 ml, 4,27 mmol) a una disolución de MG-S5 (720 mg, 2,14 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1x30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 700 mg (91,14%) de MG-S6 como un jarabe amarillo.

Etapa 7 (MG-S7):

Se añadió borohidruro de sodio (295 mg, 7,80 mmol) en dos lotes iguales (durante 15 min) a una disolución de MG-S6 (700 mg, 1,95 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (4 ml) a temperatura ambiente. temperatura. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó hasta ~50ºC. Después de la adición completa, se agitó la masa de reacción durante 15 h. Se añadió acetato de etilo y se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 600 mg (93,02%) de MG-S7 como un sólido blanquecino.

Etapa 8 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (1,06 ml, 14,50 mmol) a una disolución de MG-S7 (600 mg, 1,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se destiló dos veces con tolueno para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1% en cloroformo como eluyente proporcionó 305 mg (65,59%) de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 9 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (300 mg, 1,17 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (218 mg, 1,17 mmol), fluoruro de cesio (356 mg, 2,34 mmol) y yoduro de cobre (34 mg, 0,1755 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 15 min. Se añadió 1,2-diaminociclohexano (20 mg, 0,1755 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante otros 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente proporcionó 310 mg (72,99%) de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 10 (Ejemplo 4):

Se añadió acetato de formamidina (258 mg, 2,48 mmol) a una disolución de MK-S2 (300 mg, 0,83 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente para proporcionar 200 mg (64,60%) del ejemplo 14 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 198-200ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,41 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,47 (s a, 1H); 7,33 -7,24 (m, 3H); 6,89 (d, 2H); 6,33 -6,03 (m, 1H); 5,69-5,66 (m, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,14-4,01 (m, 3H); 2,32-2,18 (m, 2H); EM = 374,1 (M+1); HPLC~97,75%; HPLC quiral ~97,87%;

Ejemplo 5:

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MB-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (4,0 g, 29,17 mmol), cloroacetona (3,5 ml, 43,76 mmol) y carbonato de potasio (8,06 g, 58,3 mmol) en acetonitrilo (50 ml) durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5,0 g (89,3%) del producto intermedio en bruto MB-S1 como un sólido marrón.

Etapa 2 (MB-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,1 ml, 51,8 mmol) a una disolución de MB-S1 (5,0 g, 25,9 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5,1 g (91,7%) del producto intermedio en bruto MB-S2 como un líquido marrón.

Etapa 3 (MC-S1):

Se añadió DIBAL en tolueno (1,5 M; 23,25 ml, 34,88 mmol) lentamente a una disolución de MB-S2 (5,0 g, 23,25 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a -30ºC durante 15 min. Se calentó la masa de reacción hasta

temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 9-10% en éter de pet. como eluyente para proporcionar 3,8 g (75,09%) de MC-S1 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 4 (MC-S2):

Se añadió N-butil-litio en hexano (2,5 M; 112,8 ml, 32,11 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (11,46 g, 32,11 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a -30ºC y se agitó la disolución durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MC-S1 (3,5 g, 16,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla de reacción a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,5 g (72,25%) de MC-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (3,96 ml, 34,83 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (4,06 g, 34,72 mmol) en 1-propanol (57,8 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (1,41 g en 88 ml de agua) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (450 mg, 0,578 mmol) en 1-propanol (57,8 ml), seguido de una disolución de MC-S2 (2,5 g, 11,57 mmol) en 1-propanol (57,8 ml). Finalmente, se añadió osmiato de potasio dihidratado (170 mg, 0,462 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 20-22% en éter de pet. como eluyente proporcionó 900 mg de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MK-S1):

A una disolución con agitación de t-butóxido de potasio (866 mg, 7,73 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una disolución de MJ-S1 (900 mg, 2,57 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 670 mg de MK-S1 como un sólido amarillo.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (650 mg, 2,36 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (236 mg, 2,36 mmol) y fluoruro de cesio (718 mg, 4,72 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 15 min. Se añadieron yoduro de cobre (67,36 mg, 0,354 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (40,4 mg, 0,354 mmol) y se continuó con el purgado durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 20 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 450 mg de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 5):

Se añadió acetato de formamidina (328 mg, 3,15 mmol) a una disolución de MK-S2 (400 mg, 1,05 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se puso a reflujo la disolución durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante lavado con dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar 220 mg (53,65%) del ejemplo 5 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 224-227ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,50 (sa, 1H); 7,16 (t, 3H); 5,70 (t, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,29 (t, 2H); 4,15 (t, 1H); 1,67 (t, 3H); EM = 392,1 (M+1); HPLC~97,00%: HPLC quiral~97,20%.

Ejemplo 6

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MB-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 2,3-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (4,5 g, 29,01 mmol), cloroacetona (3,5 ml, 43,52 mmol) y carbonato de potasio (8,02 g, 58,82 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5,6 g (91,8%) del producto intermedio en bruto MB-S1 como un sólido marrón.

Etapa 2 (MB-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,3 ml, 53,08 mmol) a una disolución de MB-S1 (5,6 g, 26,54 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5,6 g (90,77%) del producto intermedio MB-S2 bruto como un líquido marrón.

Etapa 3 (MC-S1):

Se añadió DIBAL en THF (1 M; 48 ml, 48 mmol) lentamente a una disolución de MB-S2 (5,6 g, 24,03 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a -30ºC durante 15 min. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 10-12% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4,6 g (81,13%) de MC-S1 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 4 (MC-S2):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,1 M; 18,56 ml, 38,98 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (13,92 g, 38,98 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -30ºC y se agitó la disolución durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MC-S1 (4,6 g, 19,49 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,5 g (54,82%) de MC-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (3,65 ml, 32,14 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (3,75 g, 32,05 mmol) en 1-propanol (42,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (1,302 g en 81 ml de agua).) a 15ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (416 mg, 0,534 mmol) en 1-propanol (42,5 ml), seguido de una disolución de MC-S2 (2,5 g, 10,68 mmol) en 1-propanol (42,5 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (157 mg, 0,427 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 22-25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 600 mg de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (550 mg, 4,90 mmol) a una disolución con agitación de MJ-S1 (600 mg, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 370 mg de MK-S1 como un sólido amarillo.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (370 mg, 1,26 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (236 mg, 1,26 mmol) y fluoruro de cesio (383 mg, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (36 mg, 0,19 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (22 mg, 0,19 mmol) y se continuó con el purgado durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la masa resultante a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en

bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 310 mg de MK-S2 como un semisólido marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 6):

Se añadió acetato de formamidina (260 mg, 2,48 mmol) a una disolución de MK-S2 (300 mg, 0,83 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2,5-3% en diclorometano como eluyente proporcionó 120 mg (38,71%) del ejemplo 6 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 235-237ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,18 (d, 1H); 7,61-7,43 (m, 2H); 7,30-7,17 (m, 2H); 7,03 (t, 1H); 5,94-5,89 (m, 1H); 4,88 (t, 1H); 4,37-4,30 (m, 3H); 1,67 (t, 3H); EM = 410,1 (M+1); HPLC~96,30%: HPLC quiral~98,75%.

Ejemplo 7

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MB-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (1 g, 7,29 mmol), cloroacetona (0,88 ml, 10,94 mmol) y carbonato de potasio (2,0 g, 14,58 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 12 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,25 g (85,8%) del producto intermedio MB-S1 como un sólido marrón, usado adicionalmente para la siguiente etapa.

Etapa 2 (MB-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,36 ml, 10,36 mmol) a una disolución de MB-S1 (1,0 g, 5,18 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,0 g (86,2%) del producto intermedio en bruto MB-S2 como un líquido marrón.

Etapa 3 (MC-S1):

Se añadió DIBAL en THF (1 M; 9,3 ml, 9,3 mmol) lentamente a una disolución de MB-S2 (1,0 g, 4,65 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -30ºC durante 5 min. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 10% en éter de pet. como eluyente proporcionó 520 mg (51,4%) de MC-S1 como un líquido incoloro.

Etapa 4 (MC-S2):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M; 7,3 ml, 18,34 mmol) a una disolución con agitación de metilbromuro de trifenilfosfonio (6,5 g, 18,34 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -50ºC y se agitó adicionalmente la disolución durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MC-S1 (2,0 g, 9,17 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla de reacción a -30ºC. Se calentó la temperatura de la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando acetato de etilo al 1% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (60,6%) de MC-S2 como un líquido incoloro.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (2,5 ml, 22,27 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (2,59 g, 22,20 mmol) en 1-propanol (29 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (900 mg en 55 ml de agua).) a 15ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (288 mg, 0,37 mmol) en 1-propanol (29 ml), seguido de una disolución de MC-S2 (1,6 g, 7,4 mmol) en 1-propanol (29 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (108 mg, 0,296 mmol) y se agitó la mezcla de reacción de nuevo durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo

(3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre malla de sílice 60-120 usando acetato de etilo al 22-25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,0 g (40%) de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (640 mg, 5,73 mmol) a una disolución con agitación de MJ-S1 (1,0 g, 2,86 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 600 mg (76,9%) de MKS1 como un líquido incoloro.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (600 mg, 2,18 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (407 mg, 2,18 mmol) y fluoruro de cesio (662 mg, 4,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 10 min. Se añadieron yoduro de cobre (62 mg, 0,327 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (37 mg, 0,327 mmol) y se continuó con el purgado durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 350 mg (42,1%) de MK-S2 como un sólido de color marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 7):

Se añadió acetato de formamidina (300 mg, 2,89 mmol) a una disolución de MK-S2 (350 mg, 0,964 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 190 mg (53%) del ejemplo 5 como un sólido de color blanquecino.

Intervalo de fusión: 205-209ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,16 (s, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,20 (q, 1H); 6,90 (dd, 1H); 6,80 (dd, 1H); 5,83 (q, 1H); 4,84 (t, 1H); 4,27-4,20 (m, 3H); 1,66 (t, 3H); EM = 392,1 (M+1); HPLC~98,40%: HPLC quiral~98,43%.

Ejemplo 8

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MB-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (4,3 g, 27,77 mmol), cloroacetona (3,3 ml, 41,66 mmol) y carbonato de potasio (7,6 g, 55,55 mmol) en acetonitrilo (40 ml) durante 2 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 3,8 g (65,5%) de MB-S1 como un líquido marrón, usado adicionalmente para la siguiente etapa.

Etapa 2 (MB-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5,0 ml, 37,91 mmol) a una disolución de MB-S1 (4,0 g, 18,95 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5,0 g del producto intermedio MB-S2 en bruto como un líquido marrón, usado adicionalmente para la siguiente etapa.

Etapa 3 (MC-S1):

Se añadió DIBAL en tolueno (1,5 M; 29 ml, 42,91 mmol) lentamente a una disolución de MB-S2 (5,0 g, 21,45 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a -30ºC durante 15 min. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 4-8% en éter de pet. como eluyente proporcionó 3,0 g (60%) de MC-S1 como un aceite.

Etapa 4 (MC-S2):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M; 10,2 ml, 25,42 mmol) a una disolución con agitación de metilbromuro de trifenilfosfonio (9,0 g, 25,42 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió una disolución de MC-S1 (3,0 g, 12,78 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) gota a gota a la mezcla a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,0 g (64,4%) de MC-S2 como un aceite.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (2,92 ml, 35,72 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (3,98 g, 25,64 mmol) en 1-propanol (34 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (65 ml) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (332 mg, 0,43 mmol) en 1-propanol (34 ml), seguido de una disolución de MC-S2 (2,0 g, 8,54 mmol) en 1-propanol (34 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (125 mg, 0,4272 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 22-25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,3 g (40%) de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (764 mg, 6,824 mmol) a una disolución con agitación de MJ-S1 (1,3 g, 3,412 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 800 mg (76%) de MK-S1 como un sólido gomoso amarillo.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (760 mg, 2,59 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (485 mg, 2,59 mmol) y fluoruro de cesio (789 mg, 5,19 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (98,7 mg, 0,51 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (50 mg, 0,51 mmol) y se continuó con el purgado durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 500 mg (53%) de MK-S2 como un sólido marrón amarillento.

Etapa 8 (Ejemplo 8):

Se añadió acetato de formamidina (391 mg, 3,75 mmol) a una disolución de MK-S2 (500 mg, 1,25 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 300 mg (58,5%) del ejemplo 8 como un sólido amarillo.

Intervalo de fusión: 205-207ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,50 (s a, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,28 (m, 3H); 5,75 (t, 1H); 4,81 (t, 1H); 4,31 (t, 2H); 4,15 (q, 1H); 1,66 (t, 3H); EM = 410,1 (M+1); HPLC ~98,42%; HPLC quiral ~95,03%.

Ejemplo 10

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MD-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 4-bromo-2-fluorofenol (8,0 g, 41,8 mmol), 4-cloro-2-butanol (9,0 g, 83,7 mmol) y carbonato de potasio (17,3 g, 125,6 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se durante 24 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se repartió el filtrado con agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 8,0 g de MD-S1 como el producto intermedio en bruto MD-S1, usado adicionalmente para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2 (MD-S2):

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (25,5 g, 91,25 mmol) a una disolución de MD-S1 (8,0 g, 30,4 mmol) en diclorometano (100 ml) y dimetilsulfóxido (50 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 7-8% en éter de pet. como eluyente proporcionó 5,0 g (63% en dos etapas) de MD-S2 como un líquido marrón pálido.

Etapa 3 (MD-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (10,7 ml, 76,6 mmol) a una disolución de MD-S2 (5,0 g, 19,1 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se realizó purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente para proporcionar 4,0 g (74%) de MD-S3 como un líquido marrón.

Etapa 4 (MD-S4):

Se purgó con gas argón una disolución de MD-S3 (4,0 g, 14,1 mmol) y tri-n-butil-vinil-estaño (5,18 ml, 17,6 mmol) en tolueno (60 ml) durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (326 mg, 0,28 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la masa de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando éter de pet. como eluyente proporcionó 3,0 g (92%) de MD-S4 como un líquido incoloro.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (4,46 ml, 39,2 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (4,5 g, 39,1 mmol) en 1-propanol (52 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (1,6 g en 100 ml de agua) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (500 mg, 0,6 mmol) en 1-propanol (52 ml), seguido de una disolución de MD-S4 (3,0 g, 13,0 mmol) en 1-propanol (52 ml). Finalmente, se añadió osmiato de potasio dihidratado (240 mg, 0,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 18-20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (25%) del producto intermedio MJ-S1 como un sólido marrón.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (550 mg, 4,9 mmol) en porciones a una disolución de MJ-S1 (1,2 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0ºC. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h. Se acidificó la reacción con ácido acético (pH~6) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 700 mg (73%) de MK-S1 como un sólido blanquecino, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (700 g, 2,4 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (380 mg, 2,4 mmol) y fluoruro de cesio (718 g, 4,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre (69 mg, 0,36 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante otros 10 min. Finalmente, se añadió 1,2-diaminociclohexano (41 mg, 0,36 mmol) y de nuevo la reacción se purgó durante 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con dioxina y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. Se realizó purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente para proporcionar 500 mg (51%) de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 10):

Se añadió acetato de formamidina (394 mg, 3,7 mmol) a una disolución de MK-S2 (500 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se concentró la disolución a presión reducida y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a

vacío para proporcionar el producto en bruto. Se realizó purificación mediante lavado con dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar 350 mg (68%) del ejemplo 10 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 206,7-213,7ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,2 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,34 (t, 2H); 7,29-7,11 (m, 3H); 5,69 (t, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,17-4,11 (m, 3H); 2,40-2,29 (m, 2H); 1,64 (t, 3H); EM = 406,0 (M+1); HPLC~97,19%: HPLC quiral~99,62%.

Ejemplo 11

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MD-S1):

Se agitó una mezcla de 4-bromo-2,3-difluorofenol (2 g, 9,57 mmol), 3-cloro-1-propanol (1,0 ml, 11,48 mmol) y carbonato de potasio (2,64 g, 19,14 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 80ºC durante 40 h. Se filtró la masa de reacción y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar 2,5 g de MD-S1 (98,42%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2 (MD-S2):

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,47 g, 10,30 mmol) a una disolución de MD-S1 (2,5 g, 9,36 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se suspendió la masa resultante en dietil éter, y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min y luego se filtró. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2,4 g (96,42%) de MD-S2 como un jarabe incoloro.

Etapa 3 (MD-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,36 ml, 9,02 mmol) a una disolución de MD-S2 (2,4 g, 9,02 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,5 g (57,96%) de MD-S3 como un jarabe incoloro.

Etapa 4 (MD-S4):

Se purgó con gas argón una disolución de MD-S3 (1,5 g, 5,23 mmol) y tri-n-butil-vinil-estaño (1,92 ml, 6,53 mmol) en tolueno (50 ml) durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (121 mg, 0,1 mmol) y se purgó de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la masa de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (98,36%) de MD-S4 como un líquido incoloro.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,76 ml, 15,44 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,8 g, 15,38 mmol) en 1-propanol (20,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (626 mg en 39 ml de agua) a 10ºC-15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (200 mg, 0,26 mmol) en 1-propanol (20,5 ml), seguido de una disolución de MD-S4 (1,2 g, 5,13 mmol) en 1-propanol (20,5 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (75 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) y usando acetato de etilo al 25-30% en éter de pet. como eluyente proporcionó 710 mg (37,76%) de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (1,1 ml, 15,26 mmol) a una disolución de MJ-S1 (700 mg, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 3 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre una disolución saturada de bicarbonato de sodio enfriada con hielo y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 480 mg (85,87%) de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (480 mg, 1,64 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (370 mg, 1,96 mmol) y fluoruro de cesio (500 mg, 3,28 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 15 min. Se añadieron yoduro de cobre (47 mg, 0,24 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (27 mg, 0,24 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se agitó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 20 h a 110-115ºC. Se filtró la masa resultante a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 1-2% y diclorometano como eluyente proporcionó 480 mg (73,40%) de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 11):

Se añadió acetato de formamidina (375 mg, 3,61 mmol) a una disolución de MK-S2 (480 mg, 1,20 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio grosero. La purificación mediante trituración con 8: 2 (dietil éter: acetato de etilo) proporcionó 350 mg del ejemplo 11 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 222-225,5ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,22 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,49 (s a, 1H); 7,29-7,19 (m, 2H); 6,99 (t, 1H); 6,26 (t a, 1H); 5,88 (t, 1H); 4,87 (t, 1H); 4,33 (q, 1H); 4,16 (t, 2H); 2,29-2,16 (m, 2H); EM = 410,0 (M+1); HPLC~99,78%: HPLC quiral~99,82%.

Ejemplo 12

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MD-S1):

Se calentó una mezcla de 4-bromo-2-fluorofenol (5,0 g, 26,17 mmol), 3-cloro-1-propanol (2,8 g, 31,41 mmol) y carbonato de potasio (7,23 g, 52,34 mmol) en acetonitrilo (50 ml) calentado a 85ºC durante 12 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 6,0 g del producto intermedio MD-S1 como un líquido incoloro, usado adicionalmente sin purificación.

Etapa 2 (MD-S2):

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,50 g, 26,50 mmol) a una disolución de MD-S1 (6,0 g, 24,09 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con diclorometano y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 4,5 g del producto intermedio en bruto como un aceite incoloro.

Etapa 3 (MD-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6,1570 g, 36,43 mmol) a una disolución de MD-S2 (4,5 g, 18,21 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 10% en éter de pet. como eluyente proporcionó 3,3 g de MD-S3 como un aceite incoloro.

Etapa 4 (MD-S4):

Se purgó con gas argón una disolución de MD-S3 (2,8 g 10,48 mmol) y tri-n-butil-vinil-estaño (3,84 ml, 13,10 mmol) en tolueno (30 ml) durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (242 mg, 0,1 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la masa de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (98,36%) de MD-S4 como un líquido incoloro.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (2,14 ml, 18,81 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (2,193 g, 18,75 mmol) en 1-propanol (25 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (48 ml) a 15ºC. y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (235 mg, 0,312 mmol) en 1-propanol (25 ml), seguido de una disolución de MD-S4 (1,35 g, 6,25 mmol) en 1-propanol (25 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (92 mg, 0,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 17% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,1 g de MJ-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (0,84 ml, 11,44 mmol) gota a gota a una disolución de MJ-S1 (1,0 g, 2,873 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se evaporó el disolvente y la masa restante se diluyó con agua. Se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo la mezcla con cloroformo (2x100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 900 mg de MK-S1 como un sólido blanquecino, usado adicionalmente sin purificación.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (900 mg, 3,2727 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (1,22 g, 6,5454 mmol) y fluoruro de cesio (995 mg, 6,5454 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 20 min. Se añadió yoduro de cobre (93 mg, 0,490 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (55 mg, 0,490 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110ºC en un tubo sellado durante 18 h. Se filtró la mezcla resultante a través de una capa de celita, se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente para proporcionar 600 mg de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 12):

Se añadió acetato de formamidina (515 mg, 4,958 mmol) a una disolución de MK-S2 (600 mg, 1,652 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 3 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. El compuesto en bruto se lavó sucesivamente con metanol al 2% en dietil éter y se filtró para proporcionar 300 mg del ejemplo 12 como un sólido blanquecino.

Intervalo de fusión: 198,5-201,7ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,2 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,58-7,09 (m, 5H); 6,17 (t a, 1H); 5,68 (t, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,14 (q, 3H); 2,50-2,21 (m, 2H); EM = 392,0 (M+1); HPLC~99,52%: HPLC quiral~98,71%.

Ejemplo 13

S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa (MD-S1):

Se calentó una mezcla de 4-bromo-1,6-difluorofenol (8 g, 38,10 mmol), 3-cloro-1-propanol (4,82 ml, 57,14 mmol) y carbonato de potasio (10,53 g, 76,2 mmol) en dimetilformamida (70 ml) a 80ºC durante 6 h. Se filtró la masa de reacción y se lavó con dietil éter. Se añadió agua al filtrado y se extrajo con dietil éter. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 8 g del producto intermedio MD-S1 como un líquido marrón, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 2 (MD-S2):

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (12,95 g, 29,85 mmol) a una disolución de MD-S1 (8 g, 29,85 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se evaporó el disolvente a vacío y se suspendió la masa resultante en dietil éter, se agitó durante 15 min y se filtró. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 5 g (62,97%) de MD-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 3 (MD-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (4,92 ml, 37,60 mmol) a una disolución de MD-S2 (5 g, 18,80 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 3% en éter de pet. como eluyente proporcionó 3,3 g (61,17%) de MD-S3 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 4 (MD-S4):

Se purgó con gas argón una disolución de MD-S3 (1,5 g, 5,23 mmol) y tri-n-butilvinil-estaño (1,92 ml, 6,53 mmol) en tolueno (60 ml) durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (121 mg, 0,1 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la masa de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (98,36%) de MD-S4 como un líquido incoloro.

Etapa 5 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,9 ml, 16,70 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,95 g, 16,67 mmoll) en 1-propanol (22 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (677 mg en 42 ml de agua) a 10ºC-15ºC y se agitaron las mezclas durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (216 mg, 0,28 mmol) en 1-propanol (22 ml) seguido de una disolución de MD-S4 (1,3 g, 5,55 mmol) en 1-propanol (22 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (82 mg, 0,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) y usando acetato de etilo al 18-22% en éter de pet. como eluyente proporcionó 700 mg (34,38%) de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (1,03 ml, 14,17 mmol) a una disolución de MJ-S1 (650 mg, 1,77 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0ºC. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 400 mg (77,22%) de MK-S1 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 7 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (400 mg, 1,36 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (306 mg, 1,64 mmol) y fluoruro de cesio (413 mg, 2,72 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 15 min. Se añadieron yoduro de cobre (39 mg, 0,20 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (23 mg, 0,20 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 20 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1-1,5% en diclorometano como eluyente proporcionó 400 mg (73,80%) de MK-S2 como un líquido gomoso marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 13):

Se añadió acetato de formamidina (312 mg, 3,00 mmol) a una disolución de MK-S2 (400 mg, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante trituración con (dietil éter:acetato de etilo) 8:2 proporcionó 310 mg del ejemplo 13 como un sólido marrón pálido.

Intervalo de fusión: 207-209,4ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,19 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,29-7,24 (m, 3H); 6,37-5,99 (m, 1H); 5,76 (t, 1H); 4,81 (t, 1H); 4,18 4,13 (m, 3H); 2,29-2,16 (m, 2H); EM = 410,0 (M+1); HPLC~99,11%: HPLC quiral~99,96%.

Ejemplo 14

(S)-5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-2-(2,2-difluoropropoxi)benzonitrilo

Etapa 1 (ME-S1):

Se añadió trietilamina (18,5 ml, 135 mmol) a una disolución de hidroxiacetona (5,0 g, 67,49 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0ºC. Se añadió cloruro de benzoílo (7,84 ml, 67,49 mmol) gota a gota durante 15 min y se añadió DMAP (200 mg). Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 8% en éter de pet. como eluyente proporcionó 8 g de ME-S1 como un líquido incoloro.

Etapa 2 (ME-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5,9 ml, 44,94 mmol) a una disolución de ME-S1 (4,0 g, 22,47 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0ºC y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 18 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 4,0 g de ME-S2 como un líquido marrón.

Etapa 3 (ME-S3):

Se calentó una disolución de ME-S2 (4 g, 20,0 mmol) en dietil éter (80 ml) se calentó a 60ºC durante 4 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con dietil éter. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida moderada a temperatura ambiente para proporcionar 4 g de éter que contenía ME-S3.

Etapa 4 (ME-S4):

Se añadió una disolución de ME-S3 en bruto (3,8 g, 39,58 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60%; 1,3 g, 32,5 mmol) en dimetilformamida seca (20 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió de nuevo la masa de reacción hasta 0ºC y se añadió una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2,36 g, 11,8 mmol) en dimetilformamida (5 ml). Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con dietil éter. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 8% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,5 g (69,4%) de ME-S4 como un líquido gomoso amarillo.

Etapa 5 (ME-S5):

Se purgó con gas argón una mezcla de ME-S4 (1 g, 3,62 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (490 mg, 3,62 mmol), trifenilfosfina (57 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (3,56 g, 10,86 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se purgó agua (4 ml) con gas argón durante 5 min. Se añadió cloruro de paladio (13 mg, 0,07 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 18 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se añadió agua, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 4-5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 600 mg (74,35%) de ME-S5 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 6 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (0,92 ml, 8,09 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (945 mg, 8,07 mm) en 1-propanol (11 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (330 mg en 16,5 ml). agua) a 10-15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (105 mg, 0,13 mmol) en 1-propanol (11 ml), seguido de una disolución de ME-S5 (600 mg, 2,69 mmol) en 1-propanol (11 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (40 mg, 0,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 32% en éter de pet. como eluyente proporcionó 480 mg (50,16%) de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 7 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (450 mg, 4,04 mmol) a una disolución con agitación de MJ-S1 (480 mg, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y la masa se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 350 mg de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 8 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (340 mg, 1,20 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (2 mg, 1,20 mmol) y fluoruro de cesio (3 mg, 2,40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 15 min. Se añadieron yoduro de cobre (34 mg, 0,18 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (21 mg, 0,18 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la masa de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el

producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente proporcionó 300 mg (64,3%) de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 9 (Ejemplo 14):

Se añadió acetato de formamidina (300 mg, 0,75 mmol) a una disolución de MK-S2 (300 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación por CCF preparativa usando metanol al 4,5% en diclorometano como eluyente proporcionó 110 mg del ejemplo 14 con una pureza de ~91,87% medida mediante CL-EM. Se realizó una purificación adicional usando HPLC preparativa teniendo en cuenta las siguientes condiciones:

Columna: Sun fire C-18 (250 * 30 mm * 10 μ); fase móvil: A: acetonitrilo; B: acetato de amonio 10 mM (50:50); velocidad de flujo: 38 ml/min; diluyente: ACN + MeOH + fase móvil; método: gradiente; temperatura de la columnaºC: ambiental

Se evaporaron las fracciones a vacío y se repartió el residuo resultante entre agua y diclorometano. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 80 mg (28%) del ejemplo 14 como un sólido blanco.

Intervalo de fusión: 155,6-158ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,76-7,70 (m, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,54-7,42 (m, 1H); 7,23-7,15 (m, 2H); 4,82 (t, 1H); 4,41 (t, 2H); 4,17 (t, 1H); 1,70 (t, 3H); EM = 399,0 (M+1); HPLC ~99,72%; HPLC quiral ~97,92%.

Ejemplo 15

(S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-5-(2,2-difluoropropoxi)benzonitrilo

Etapa 1 (MF-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (12 g, 60,61 mmol), cloroacetona (5,85 ml, 72,73 mmol) y carbonato de potasio (16,75 g, 121 mmol)) en acetonitrilo (100 ml) durante 2 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió el mas resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 15-20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 6,75 g (43,86%) de MF-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 2 (MF-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6,9 ml, 52,75 mmol) a una disolución de MF-S1 (6,7 g, 26,38 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 6% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4 g (54,94%) de MF-S2 como un sólido blanco.

Etapa 3 (MF-S3):

Se purgó con gas argón una disolución de MF-S2 (1,5 g, 5,43 mmol) y tri-n-butil-vinil-estaño (2 ml, 6,79 mmol) en tolueno (50 ml) durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (125 mg, 0,11 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la masa de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita, se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 3% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (99,17%) de MF-S3 como un líquido incoloro.

Etapa 4 (MJ-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,84 ml, 16,19 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,89 g, 16,14 mmol) en 1-propanol (21,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (656 mg en 41 ml). agua) a 10-15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (210 mg, 0,27 mmol) en 1-propanol (21,5 ml), seguido de una disolución de MF-S3 (1,2 g, 5,38 mmol) en 1-propanol (21,5 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (80 mg, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo.

Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) y usando acetato de etilo al 25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 900 mg (47,12%) de MJ-S1 como un sólido blanco.

Etapa 5 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (1,3 ml, 17,98 mmol) a una disolución de MJ-S1 (800 mg, 2,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 450 mg (70,98%) de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 6 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (500 mg, 1,77 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (400 mg, 2,13 mmol) y fluoruro de cesio (540 mg, 3,54 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 15 min. Se añadieron yoduro de cobre (50 mg, 0,26 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (30 mg, 0,26 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 20 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente proporcionó 500 mg (72,89%) de MK-S2 como un sólido marrón pálido.

Etapa 7 (Ejemplo 15):

Se añadió acetato de formamidina (536 mg, 5,15 mmol) a una disolución de MK-S2 (500 mg, 1,29 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante trituración con (dietil éter:diclorometano) 8:2 proporcionó 300 mg (58,48%) del ejemplo 15 como un sólido marrón.

Intervalo de fusión: 137,9-140,0ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,18 (s, 1H); 7,64-7,58 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,33-7,20 (m, 32); 5,95 (t, 1H); 4,92 (t, 1H); 4,31 (t, 3H); 1,67 (t, 3H); EM = 399,0 (M+1); HPLC ~98,91%; HPLC quiral ~98,62%.

Ejemplo 16

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorobutoxi)fenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MG-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (17,5 ml, 0,239 mol) a una suspensión de (S)-4-hidroxifenilglicina (20 g, 0,120 mol) en metanol (100 ml) a 0ºC gota a gota. Se calentó lentamente la mezcla hasta reflujo y se mantuvo así durante 15 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se destiló el residuo dos veces con éter de pet. El secado a vacío proporcionó 25,2 g (96,55%) de MG-S1 como un sólido blanco.

Etapa 2 (MG-S2):

Se añadieron sucesivamente carbonato de potasio acuoso (31,8 g, 0,230 mol en 100 ml de agua) y anhídrido Boc (31,65 ml, 0,138 mol) a una suspensión de MG-S1 (25,0 g, 0,115 mol) en 1,4-dioxano (200 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se suspendió el compuesto en éter de pet., se agitó durante 30 min, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 28,9 g (89,43%) de MG-S2 como un sólido blanco.

Etapa 3 (MG-S3):

Se añadieron trifenilfosfina (1,39 g, 5,33 mmol) y 4-bencil-oxi-1-butanol (0,70 g, 3,91 mmol) sucesivamente a una disolución con agitación de MG-S2 (1,0 g, 3,55 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (950 mg, 5,3 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) y

usando acetato de etilo al 6% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,1 g (70,06%) de MG-S3 como un líquido espeso incoloro.

Etapa 4 (MG-S4):

Se hidrogenó una disolución de MG-S3 (1,1 g, 2,481 mmol) en metanol (50 ml) sobre Pd/C (al 10%; 150 mg) a 80 psi durante 2 h en un aparato Parr. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con metanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar 800 mg (91,32%) de MG-S4 como un sólido blanquecino.

Etapa 5 (MG-S5):

Se añadió ácido yodoxibenzoico (2,535 g, 9,053 mmol) a una disolución de MG-S4 (800 mg, 2,264 mmol) en diclorometano (20 ml) y dimetilsulfóxido (3 ml) y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 780 mg (98,11%) de MG-S5 como un jarabe amarillo.

Etapa 6 (MG-S6):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,58 ml, 4,44 mmol) a una disolución de MG-S5 (780 mg, 2,22 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1x30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 600 mg (72,90%) de MG-S6 como un jarabe amarillo.

Etapa 7 (MG-S7):

Se añadió borohidruro de sodio (243 mg, 6,42 mmol) en dos lotes iguales (durante 15 min) a una disolución de MG-S6 (600 mg, 1,60 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (4 ml) a temperatura ambiente. temperatura. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó ~50ºC. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 400 mg (72,20%) de MG-S7 como un sólido blanquecino, usado sin purificación adicional.

Etapa 8 (MK-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (390 mg, 3,478 mmol) a una disolución de MG-S7 (400 mg, 1,159 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se acidificó la masa de reacción (pH 6). Se añadió acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron los componentes volátiles a vacío, se destiló dos veces con tolueno para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1% en cloroformo como eluyente proporcionó 250 mg (79,61%) de MK-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 9 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (250 mg, 0,92 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (175 mg, 0,92 mmol), fluoruro de cesio (152 mg, 1,845 mmol) y yoduro de cobre (30 mg, 0,138 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 15 min. Se añadió 1,2-diaminociclohexano (20 mg, 0,17 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua y se continuó durante otros 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 18 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente proporcionó 200 mg (57,47%) de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 10 (Ejemplo 16):

Se añadió acetato de formamidina (206 mg, 1,98 mmol) a una disolución de MK-S2 (200 mg, 0,66 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

Columna: X Bridge C18 (30x250 mm) 5μ; fase móvil: acetato de amonio 0,01 M (ac.): CH_3CN; velocidad de flujo: 35 ml/min; diluyentes usados: ACN + MeOH + THF

Se concentraron a vacío las fracciones correspondientes y se repartieron entre agua y cloroformo. Se lavó la fase orgánica separada con disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 55 mg del ejemplo 16 como un sólido.

Intervalo de fusión: 187-191ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,42 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,46 (sa, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,23 (sa, 1H); 6,87 (d, 2H); 6,27-5,97 (m, 2H); 5,67 (t, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,13 (q, 1H); 3,92 (t, 2H); 1,95-1,72 (m, 4H); EM = 386,0 (M+1); HPLC ~96,46%; HPLC quiral ~92,72%.

Ejemplo 17

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MH-S1):

Se añadió bromuro de bencilo (10,11 ml, 84,61 mmol) a la disolución con agitación de 3,5-difluorofenol (10 g, 76,92 mmol) y carbonato de potasio (21,22 g, 153,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 85ºC y se agitó durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con dietil éter. Se lavó el filtrado con agua, salmuera; secado sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para proporcionar 12,6 g (74,55%) de MH-S1 como un líquido amarillo.

Etapa 2 (MH-S2):

Se añadió N-butil-litio (2,4 M; 18,9 ml, 45,45 mmol) a una disolución de MH-S1 (10,0 g, 45,46 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió la mezcla a una disolución de oxalato de dietilo (9,17 ml, 90,90 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78ºC durante 15 min. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 4% en éter de pet. como eluyente proporcionó 7,3 g (50,34%) de MH-S2 como un líquido amarillo.

Etapa 3 (MH-S3):

Se añadieron sucesivamente acetato de sodio (3,74 g, 45,62 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,16 g, 45,62 mmol) a una disolución de MH-S2 (7,3 g, 22,81 mmol) en etanol absoluto (70 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 7,6 g (99,47%) del producto intermedio en bruto MH-S3 como un líquido amarillo, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 4 (MH-S4):

Se usó una disolución de MH-S3 (7,6 g, 22,68 mmol) en etanol absoluto (150 ml) para la hidrogenación usando Pd-C al 10% en un aparato Parr (80 psi) durante 12 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar 5,2 g (94,03%) del producto intermedio en bruto MH-S4 como un jarabe marrón pálido, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 5 (MH-S5):

Se hidrogenó MH-S4 (5,2 g, 2,12 mmol) en etanol (70 ml) sobre níquel Raney (5,0 g) en un operador Parr. Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a 80 psi. Se filtró la mezcla a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 4,8 g (97,95%) de MH-S5 como producto intermedio en bruto, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 6 (MH-S6):

Se añadieron sucesivamente trietilamina (5,8 ml, 41,54 mmol) y bicarbonato de di-*terc*-butilo (4,7 ml, 20,77 mmol) a una disolución de MH-S5 (4,8 g, 20,77 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

(60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 30% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,8 g (40,75%) de MH-S6 como un sólido gomoso.

Etapa 7 (MH-S7):

Se puso a reflujo una mezcla de MH-S6 (2,8 g, 8,45 mmol), cloroacetona (0,84 ml, 10,15 mmol) y carbonato de potasio (2,3 g, 16,91 mmol) en acetonitrilo (30 ml) durante 5 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío el filtrado combinado y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2,4 g (70,79%) de MH-S7 como un sólido gomoso.

Etapa 8 (MH-S8):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,6 ml, 11,97 mmol) a una disolución de MH-S7 (2,4 g, 5,98 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,7 g (69,67%) de MH-S8 como un sólido gomoso.

Etapa 9 (MH-S9):

Se añadió MH-S8 (1,5 g, 3,66 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a la disolución con agitación de hidruro de litio y aluminio (420 mg, 10,98 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con disolución saturada de sulfato de sodio, se filtró y se lavó con disolución de acetato de etilo. Las capas acuosa y orgánica se separaron y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 800 mg (59,70%) de MH-S9 como un sólido gomoso.

Etapa 10 (MK-S1):

Se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml, 10,21 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de MH-S9 (750 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. La masa resultante se basificó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. El lavado con éter de pet. y luego el secado de la masa restante produjo purificación, lo que proporcionó 450 mg (75,25%) de MK-S1.

Etapa 11 (MK-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MK-S1 (450 mg, 1,53 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (430 mg, 2,30 mmol) y fluoruro de cesio (465 mg, 3,06 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (44 mg, 0,23 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (26 mg, 0,23 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 16 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1,5-2% en diclorometano como eluyente proporcionó 450 mg (73,52%) de MK-S2 como un sólido marrón.

Etapa 12 (Ejemplo 17):

Se añadió acetato de formamidina (352 mg, 3,38 mmol) a una disolución de MK-S2 (450 mg, 1,12 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera; secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-2,5% en diclorometano como eluyente proporcionó 360 mg del ejemplo 17, que se trituró con n-pentano y luego se secó para proporcionar 310 mg del ejemplo P 17 como un sólido amarillo claro.

Intervalo de fusión: 122,2-126,8ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,18 (s, 1H); 7,54 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 6,80 (d, 2H); 6,00 (q, 1H); 4,84 (t, 1H); 4,38 (t, 1H); 4,25 (t, 2H); 1,65 (t, 3H); EM = 410,1 (M+1); HPLC ~99,19%; HPLC quiral ~99,21%.

Ejemplo 18

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)-oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (ML-S1):

Se añadieron yoduro de potasio (5,24 g, 31,57 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (4,08 g, 31,57 mmol) y 1,4-dibromo-2-butanol (7,32 g, 31,57 mmol) sucesivamente a la disolución con agitación de 4-bromo-3-fluoroanilina (3 g, 15,78 mmol) en tolueno (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90ºC durante 18 h. Se filtró la masa de reacción y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2 g (48,8%) de ML-S1 como un sólido marrón.

Etapa 2 (ML-S2):

Se calentó una disolución de ML-S1 (2 g, 7,69 mmol) y cianuro cuproso (1,03 g, 11,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 150ºC durante 20 h. Se evaporó a vacío la masa de reacción, luego se agitó en disolución de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con diclorometano. Se lavó el filtrado con agua; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y usando acetato de etilo al 30% en éter de pet. como eluyente proporcionó 950 mg (60,1%) de ML-S2 como un sólido amarillo.

Etapa 3 (ML-S3):

Se añadió cloruro de oxalilo (1,18 g, 9,29 mmol) a la disolución con agitación de dimetilsulfóxido (1,44 g, 18,43 mmol) en diclorometano (15 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de ML-S2 (950 mg, 4,61 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió trietilamina (2,32 g, 22,97 mmol) y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente en los siguientes 40 min. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar 900 mg (95,74%) de ML-S3 como un sólido amarillo.

Etapa 4 (ML-S4):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,42 g, 8,82 mmol) a una disolución de ML-S3 (900 mg, 4,41 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, bicarbonato, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 900 mg del producto intermedio ML-S4 en bruto como un líquido marrón.

Etapa 5 (ML-S5):

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,5 M, 5,3 ml, 7,96 mmol) a una disolución de ML-S4 (900 mg, 3,98 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -70ºC y se calentó la mezcla lentamente hasta 0ºC. Posteriormente, se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 580 mg (63,6%) de ML-S5 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 6 (MN-S1):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,2 M; 2,3 ml, 5,06 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metil-trifenilfosfonio (1,8 g, 5,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de ML-S5 (580 mg, 2,53 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se extinguió la reacción con ácido acético y el valor de pH se ajustó a pH 5. Se extrajo la disolución con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 1% en éter de pet. como eluyente proporcionó 330 mg (57,5%) de MN-S1 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 7 (MR-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (0,49 ml, 4,37 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (510 mg, 4,35 mmol) en 1-propanol (5,8 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (11,08 ml) a 15ºC y se agitó la mezcla adicionalmente durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (56,62 mg, 0,07 mmol) en 1-propanol (5,8 ml), seguido de una disolución de MN-S1 (330 mg, 1,45 mmol) en 1-propanol (5,8 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (21,4 mg, 0,058 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 280 mg (53,53%) de MR-S1 como un sólido blanco.

Etapa 8 (MR-S2):

Se añadió t-butóxido de potasio (186,6 mg, 1,67 mmol) a una disolución con agitación de MR-S1 (280 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 180 mg (81%) del MR-S2 intermedio como un sólido amarillo pálido.

Etapa 9 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S1 (180 mg, 0,63 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (117,7 mg, 0,67 mmol) y fluoruro de cesio (191 mg, 1,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 10 min en un tubo sellado. Se añadieron yoduro de cobre (18 mg, 0,09 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (10,8 mg, 0,09 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó el tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 150 mg (60,97%) de MR-S3 como un sólido de color marrón.

Etapa 10 (Ejemplo 18):

Se añadió acetato de formamidina (107 mg, 0,765 mmol) a una disolución de MR-S3 (150 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se trituró el producto en bruto con dietil éter y se secó para proporcionar 80 mg (52,3%) del ejemplo 18 como un sólido.

Intervalo de fusión: 273-278ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,16 (d, 1H); 7,54-7,28 (m, 2H); 7,27-7,14 (m, 2H); 6,39-6,31 (m, 2H); 5,79 (t, 1H); 4,81 (t, 1H); 4,21 (q, 1H); 3,16 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,51-2,27 (fusionado con DMSO, 2H); EM = 403,1 (M+1); HPLC ~98,19%; HPLC quiral ~99,44%.

Ejemplo 19

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,3-difluorofenil)-oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (ML-S1):

Se añadió diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,6 mmol) y yoduro de potasio (1,5 g, 9,6 mmol) a una disolución de 4-bromo-2,3-difluoroanilina (1,0 g, 4,80 mmol) en tolueno (15 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 1,4-dibromo-2-butanol (1,1 ml, 9,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90ºC durante 24 h. Se filtró la masa de reacción y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 500 mg (38,46%) de ML-S1 como un sólido de color marrón claro.

Etapa 2 (ML-S2):

Se añadió cianuro cuproso (962 mg, 10,75 mmol) a una disolución de ML-S1 (2,5 g, 8,96 mmol) en dimetilformamida (20 ml) y se agitó la mezcla a 155ºC-160ºC durante 12 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió la masa resultante en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) y usando acetato de etilo al 25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,0 g (50%) de ML-S2 como un sólido de color marrón pálido.

Etapa 3 (ML-S3):

Se añadió cloruro de oxalilo (0,92 ml, 10,66 mmol) a una disolución con agitación de dimetilsulfóxido seco (1,52 ml, 21,30 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió gota a gota una disolución de ML-S2 (1,2 g, 5,33 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió trietilamina (3,5 ml, 26,65 mmol) y se agitó la mezcla adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en

columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo en éter de pet. como eluyente proporcionó 750 mg (63%) de ML-S3 como un sólido.

Etapa 4 (ML-S4):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,82 ml, 6,27 mmol) a una disolución de ML-S3 (700 mg, 3,13 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera e hidrogenocarbonato de sodio saturado; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 700 mg (92%) de ML-S4 como un líquido marrón.

Etapa 5 (ML-S5):

Se añadió DIBAL en tolueno (1,5 M; 3,8 ml, 5,71 mmol) lentamente durante 5 min a una disolución de ML-S4 (700 mg, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -30ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó el filtrado sucesivamente con agua con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 370 mg (52,4%) de ML-S5 como un líquido de color menos.

Etapa 6 (MN-S1):

Se añadió N-butil-litio en hexano (2,2 M; 1,35 ml, 2,99 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metilbifenilfosfonio (1,07 g, 2,99 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -50ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de ML-S5 (370 mg, 1,49 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 250 mg (68,11%) de MN-S1 como un líquido de color menos.

Etapa 7 (MR-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (0,34 ml, 3,07 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (358 mg, 3,06 mmol) en 1-propanol (4 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (124 mg en 7,7 ml de agua) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (39 mg, 0,051 mmol) en 1-propanol (4 ml), seguido de una disolución de MN-S1 (250 mg, 1,02 mmol) en 1-propanol (4 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (15 mg, 0,04 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 22-25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 250 mg (64,9%) de MR-S1 como un sólido blanco.

Etapa 8 (MR-S2):

Se añadió t-butóxido de potasio (148 mg, 1,32 mmol) a una disolución con agitación de MR-S1 (250 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 175 mg (87%) de MR-S2 como un sólido de color amarillo.

Etapa 9 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (175 mg, 0,575 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (107 mg, 0,575 mmol) y fluoruro de cesio (174 mg, 1,15 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 10 min. Se añadieron yoduro de cobre (16 mg, 0,086 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (10 mg, 0,086 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 24 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1,5% en cloroformo como eluyente proporcionó 190 mg (80,5%) de MR-S3 como un sólido de color marrón.

Etapa 10 (Ejemplo 19):

Se añadió acetato de formamidina (145 mg, 1,39 mmol) a una disolución de MR-S3 (190 mg, 0,464 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 130 mg (67%) del ejemplo 19 como un sólido de color marrón pálido.

Intervalo de fusión: 236-244ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (d, 1H); 7,58-7,43 (m, 2H); 7,29-7,16 (m, 1H); 7,10-7,03 (m, 1H); 6,52 (t, 1H); 5,85 (q, 1H); 4,83 (t, 1H); 4,27 (q, 1H); 3,73 (t, 2H); 3,50 (t, 2H); 2,51-2,36 (fusionado con DMSO, 2H); EM = 421,1 (M+1); HPLC ~98,86%; HPLC quiral ~99,94%.

Ejemplo 20

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (ML-S1):

Se añadieron yoduro de potasio (4,7 g, 28,8 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,7 g, 28,8 mmol) y 1,4-dibromo-2-butanol (6,6 g, 28,8 mmol) sucesivamente a la disolución con agitación de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (3 g, 14,4 mmol) en tolueno (30 ml) y se agitó la mezcla a 90ºC durante 18 h. Se filtró la masa de reacción, se lavó con acetato de etilo y se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2 g (49,9%) de ML-S1 como un sólido marrón.

Etapa 2 (ML-S2):

Se calentó una disolución de ML-S1 (2 g, 7,19 mmol) y cianuro cuproso (1,28 g, 14,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 150ºC durante 20 h. Se evaporó a vacío la masa de reacción y el residuo se agitó en disolución de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con diclorometano. Se lavó el filtrado con agua; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y usando acetato de etilo al 30% en éter de pet. como eluyente proporcionó 950 mg (57%) de ML-S2 como un sólido amarillo.

Etapa 3 (ML-S3):

Se añadió cloruro de oxalilo (2,7 ml, 31,2 mmol) a una disolución con agitación de dimetilsulfóxido (4,4 ml, 62,5 mmol) en diclorometano (15 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a -78ºC. Se añadió lentamente una disolución de ML-S2 (3,5 mg, 15,6 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió trietilamina (10,8 ml, 78,0 mmol) y se calentó la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar 2,0 g (57,8%) de ML-S3 como un sólido amarillo.

Etapa 4 (ML-S4):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,8 g, 22,5 mmol) a una disolución de ML-S3 (2,0 g, 9,0 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, bicarbonato, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,8 g (81,8%) de ML-S4 como un líquido marrón, usado sin purificación adicional.

Etapa 5 (ML-S5):

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M, 7,3 ml, 11,0 mmol) a una disolución de ML-S4 (1,8 g, 7,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -20ºC y se calentó la mezcla lentamente hasta 0ºC. Se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 12% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,0 g (55,0%) de ML-S5 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 6 (MN-S1):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,2 M; 3,6 ml, 8,0 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,8 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de ML-S5 (1,0 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC. Se calentó la masa de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se extinguió la reacción con ácido acético y el valor de pH se ajustó a pH 5. La masa se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 1% en éter de pet. como eluyente proporcionó 800 mg (82%) de MN-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 7 (MR-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,11 ml, 9,8 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,14 g, 9,78 mmol) en 1-propanol (13 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (25 ml) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (127 mg, 0,05 mmol) en 1-propanol (13 ml), seguido de una disolución de MN-S1 (800 mg, 3,26 mmol) en 1-propanol (13 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (48 mg, 0,04 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 18% en éter de pet. como eluyente proporcionó 700 mg (57%) de MR-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 8 (MR-S2):

Se añadió t-butóxido de potasio (620 mg, 5,5 mmol) a una disolución con agitación de MR-S1 (700 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) y usando acetato de etilo al 24-26% en éter de pet. como eluyente proporcionó 90 mg (16%) de MR-S2 como un sólido blanquecino.

Etapa 9 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (90 mg, 0,29 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (50 mg, 0,29 mmol) y fluoruro de cesio (87 mg, 0,59 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) durante 10 min en un tubo sellado. Se añadieron yoduro de cobre (7,44 mg, 0,04 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (4,6 mg, 0,04 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó el tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 100 mg (82%) de MR-S3 como un sólido marrón.

Etapa 10 (Ejemplo 20):

Se añadió acetato de formamidina (76 mg, 0,72 mmol) a una disolución con agitación de MR-S3 (100 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. Se realizó purificación mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

Columna: relleno C-18 (250 * 25 mm * 10 μ); fase móvil: A: acetonitrilo; B: acetato de amonio 10 mM (50:50); velocidad de flujo: 25 ml/min; diluyentes utilizados: ACN + MeOH + fase móvil; método: gradiente; temperatura de la columna en ºC: ambiente

Las fracciones resultantes se evaporaron a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y diclorometano. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 50 mg del ejemplo 20 como un sólido marrón.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,19 (s, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,19 (d, 1H); 6,24 (d, 2H); 5,96-5,91 (m, 1H); 4,83 (t, 1H); 4,31 (q, 1H); 3,62 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,50-2,40 (fusionado con DMSO, 2H); EM = 421,0 (M+1); HPLC ~99,08%; HPLC quiral ~84,18%.

Ejemplo 21

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MM-S1):

Se añadió carbonato de potasio (22 g, 79,13 mmol) a una disolución de clorhidrato de 3-hidroxipirrolidona (9,6 g, 79,12 mmol) en dimetilformamida (60 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió 3,4-difluorobenzonitrilo (10 g, 71,94 mmol) y se agitó la mezcla a 90ºC durante 9 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se

extinguió con agua con hielo. El mas resultante se filtró y se lavó con agua, éter de pet. y se secó a vacío para proporcionar 10 g (67,5%) de MM-S1 como un sólido blanquecino.

Etapa 2 (MM-S2):

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (41,2 g, 97,08 mmol) a una disolución de MM-S1 (10 g, 48,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con diclorometano. Se lavó el filtrado con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 3,2 g (32%) de MM-S2 como un sólido blanquecino.

Etapa 3 (MM-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,85 ml, 29,41 mmol) a una disolución de MM-S2 (3,0 g, 14,70 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, bicarbonato, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2,8 g (84,3%) de MM-S3 como un líquido marrón.

Etapa 4 (MM-S4):

Se añadió DIBAL en tolueno (16,5 ml, 24,77 mmol) a una disolución de MM-S3 (2,8 g, 12,38 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -70ºC y se calentó la mezcla lentamente hasta 0ºC. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las sales se filtraron y la masa restante se lavó con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica del filtrado y se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,5 g (53%) de MM-S4 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 5 (MN-S1):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M; 5,24 ml, 13,10 mmol) a una disolución con agitación de metilbromuro de trifenilfosfonio (4,67 g, 13,10 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MM-S4 (1,5 g, 6,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se extinguió la reacción con ácido acético y se ajustó el valor del pH a pH 5. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 1% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,2 g (81%) de MN-S1 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 6 (MR-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (0,98 ml, 8,59 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1 g, 2,86 mmol) en 1-propanol (11,5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (349 mg en 22 ml de agua) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de DHQ_2PHAL (111 mg, 0,143 mmol) en 1-propanol (11,5 ml), seguido de una disolución de MN-S1 (650 mg, 2,86 mmol) en 1-propanol (11,5 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (42 mg, 0,114 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 400 mg (38,8%) de MR-S1 como un sólido blanco.

Etapa 7 (MR-S2):

Se añadió t-butóxido de potasio (497 mg, 4,44 mmol) a una disolución con agitación de MR-S1 (800 mg, 2,22 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 490 mg (76,5%) de MR-S2 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 8 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (490 mg, 1,70 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (318 mg, 1,70 mmol) y fluoruro de cesio (517 mg, 3,40 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 10 min en un tubo sellado. Se añadieron yoduro de cobre (48 mg, 0,255 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (29 mg, 0,255 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó el tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el

producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-3% en cloroformo como eluyente proporcionó 220 mg (31,2%) de MR-S3 como un sólido de color marrón.

Etapa 9 (Ejemplo 21):

Se añadió acetato de formamidina (110 mg, 100,12 mmol) a una disolución de MR-S3 (200 mg, 50,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 125 mg del ejemplo 21 como un sólido marrón claro.

Intervalo de fusión: 265-269ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (s, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,25-7,18 (m, 2H); 7,09 (d, 1H); 6,72 (t, 1H); 5,65 (q, 1H); 4,78 (t, 1H); 4,13 (q, 1H); 3,66 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,50-2,35 (m, 2H); EM = 403,1 (M+1); HPLC ~96,84%; HPLC quiral ~99,40%.

Ejemplo 22:

3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MM-S1):

Se añadió (R)-3-hidroxipirrolidina (1,6 g, 18,30 mmol) a la disolución con agitación de 4-fluorobenzonitrilo (1,5 g, 12,19 mmol) y carbonato de potasio (1,68 g, 12,19 mmol) en dimetilformamida (20 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a 80ºC. Se filtró la masa de reacción, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó a vacío. La masa se repartió entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,9 g de MM-S1 como un sólido.

Etapa 2 (MM-S2):

Se añadió cloruro de oxalilo (1,18 ml, 13,90 mmol) a una disolución con agitación de dimetilsulfóxido seco (1,87 ml, 27,80 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió gota a gota una disolución de MM-S1 (1,1 g, 6,95 mmol) en diclorometano a -78ºC y se agitó la mezcla adicionalmente durante 2 h a la misma temperatura. Se añadió trietilamina (4,83 ml, 34,75 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo en éter de pet. como eluyente proporcionó 930 mg de MM-S2 como un sólido.

Etapa 3 (MM-S3):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,95 ml, 13,44 mmol) a una disolución de MM-S2 (930 mg, 6,4 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 900 mg de MM-S3 como un sólido.

Etapa 4 (MM-S4):

Se añadió lentamente hidruro de diisobutil aluminio en tolueno (1 M; 12,5 ml, 12,50 mmol) a una disolución con agitación de MN-S4 (1,3 g, 6,25 mmol) en tetrahidrofurano a -10ºC. Se agitó la masa de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con disolución de cloruro de amonio, se filtró y el filtrado se extrajo en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 900 mg de MN-S4 como un líquido amarillo.

Etapa 5 (MN-S1):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2 M; 1,4 ml, 2,8 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metilo de trifenilfosfonio (1 g, 2,82 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC y se agitó la disolución durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de MN-S4 (300 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -10ºC y se agitó la disolución durante 3 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 150 mg de MN-S1 como un líquido amarillo.

Etapa 6 (MR-S1):

Se añadió hipocloruro de *terc*-butilo (1,24 ml, 11,56 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,33 g, 11,41 mmol) en 1-propanol (25 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (326 mg en 24 ml de agua) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2$PHAL (140 mg, 0,0189 mmol) en 1-propanol (25 ml), seguido de MN-S1 (6 mg, 3,79 mmol) en 1-propanol (25 ml). Finalmente se añadieron osmiato de potasio dihidratado (5,5 mg, 0,0151 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando como acetato de etilo al 40% en éter de pet. como eluyente proporcionó 500 mg de MR-S1 como un sólido blanco.

Etapa 7 (MR-S2):

Se añadió t-butóxido de potasio (327 mg, 2,92 mmol) a una disolución con agitación de MR-S1 (500 mg, 1,46 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y la masa resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación por columna sobre alúmina neutra y usando acetato de etilo al 30% en éter de pet. como eluyente proporcionó 200 mg de MR-S2 como un sólido amarillo.

Etapa 8 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (200 mg, 0,543 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (108 mg, 0,597 mmol), fluoruro de cesio (165 mg, 1,08 mmol) y yoduro de cobre (51 mg, 0,271 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 30 min. Se añadió 1,2-diaminociclohexano (9,2 mg, 0,08 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. La reacción se agitó durante 36 horas a 110-115ºC en un tubo sellado. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1% en cloroformo como eluyente proporcionó 80 mg de MR-S3 como un sólido marrón.

Etapa 9 (Ejemplo 22):

Se agitó MR-S3 (80 mg, 0,213 mmol) en ácido fórmico (5 ml) durante 2 h a 80-90ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato, salmuera; las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. La purificación por CCF preparativa y el uso de metanol al 4% en cloroformo como eluyente proporcionó 30 mg del ejemplo 22 como un sólido amarillo.

Intervalo de fusión: 245-250ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,40 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,52-7,13 (m, 5H); 6,51 (t, 2H); 5,57 (t, 1H); 4,76 (t, 1H); 4,09 (t, 1H); 3,61-3,33 (fusionado con DMSO humedad, 4H); 2,48-2,40 (fusionado con DMSO, 2H); EM = 383,0 (M-1); HPLC ~92,07%.

Ejemplo 23

(S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzonitrilo

Etapa 1 (MO-S1):

Se añadieron yoduro de potasio (5,22 g, 31,47 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,4 ml, 31,47 mmol) y 1,4-dibromo-2-butanol (3,7 ml, 31,47 mmol) sucesivamente a una disolución con agitación de 5-amino-2-bromobenzonitrilo (3,1 g, 15,74 mmol) en tolueno (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90ºC durante 20 h. Se filtró la masa de reacción, se lavó con acetato de etilo y se lavó el filtrado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 24-25% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,45 g (58,47%) de MO-S1 como un sólido marrón.

Etapa 2 (MQ-S1):

Se añadió cloruro de oxalilo (1,61 ml, 18,42 mmol) a una disolución de dimetilsulfóxido (2,62 ml, 36,84 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78ºC y se agitó la disolución durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de MO-S1 (2,45 g, 9,21 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 10 min y se agitó la mezcla durante 1 h a -78ºC. Se añadió trietilamina (6,42 ml, 46,05 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2,4 g (98,76%) de MQ-S1 como un sólido marrón.

Etapa 3 (MQ-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,2 ml, 16,67 mmol) a una disolución de MQ-S1 (2,4 g, 8,33 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se enfrió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 3% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,8 g (75,63%) de MQ-S2 como un sólido blanquecino.

Etapa 4 (MQ-S3):

Se purgó con gas argón una disolución de MQ-S2 (1,1 g, 3,85 mmol) y tri-n-butil-vinil-estaño (1,4 ml, 4,81 mmol) en tolueno (60 ml) durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (89 mg, 0,08 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 5 min. Se calentó la masa de reacción en un tubo sellado a 110ºC durante 8 h. Se filtró la masa de reacción sobre celita y se lavó con acetato de etilo. Se concentró a vacío la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 900 mg (100%) de MQ-S3 como un jarabe incoloro.

Etapa 5 (MR-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,32 ml, 11,59 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,35 g, 11,54 mmol) en 1-propanol (15,4 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (470 mg en 29,4 ml de agua) a 10-15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (150 mg, 0,19 mmol) en 1-propanol (15,4 ml), seguido de una disolución de MQ-S3 (900 mg, 3,85 mmol) en 1-propanol (15,4 ml). Finalmente, se añadió osmiato de potasio dihidratado (57 mg, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) y usando acetato de etilo al 25-26% en éter de pet. como eluyente proporcionó 510 mg (36,1%) de MR-S1 como un sólido blanco.

Etapa 6 (MR-S2):

Se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml, 10,90 mmol) a una disolución de MR-S1 (500 mg, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto, que se trituró con éter de pet. y se secó para proporcionar 390 mg (97,99%) de MR-S2 como un sólido amarillo pálido.

Etapa 7 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (390 mg, 1,33 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (300 mg, 1,60 mmol) y fluoruro de cesio (404 mg, 2,66 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 15 min. Se añadieron yoduro de cobre (38 mg, 0,20 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (23 mg, 0,20 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 18 h a 110-115ºC. Se filtró la masa de reacción a través de celita, se lavó con diclorometano y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1-2% en diclorometano como eluyente proporcionó 360 mg (67,84%) de MR-S3 como un sólido marrón pálido.

Etapa 8 (Ejemplo 23):

Se añadió acetato de formamidina (365 mg, 3,51 mmol) a una disolución de MR-S3 (350 mg, 0,88 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante trituración con dietil éter:diclorometano:acetato de etilo (8:1:1) proporcionó 200 mg (55,40%) del ejemplo 23 como un sólido marrón.

Intervalo de fusión: 156,2-159,8ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,97 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,26 (fusionado con $CDCl_3$, 1H); 6,65 (d, 2H); 5,81 (t, 1H); 4,91 (t, 1H); 4,26 (q, 1H); 3,60 (t, 2H); 3,48 (t, 2H); 2,53-2,43 (m, 2H); EM = 410,0 (M+1); HPLC ~97,77%; HPLC quiral ~98,59%.

Ejemplo 24

(S)-5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzonitrilo

Etapa 1 (MP-S1):

Se añadió carbonato de potasio (2,07 g, 15 mmol) a una disolución de clorhidrato de 3-hidroxipirrolidina (0,617 g, 5 mmol) en dimetilformamida (20 ml), seguido de 2-flouro-5-bromobenzonitrilo (1 g, 5 mmol) y se agitó la mezcla en un tubo sellado a 90ºC durante 20 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a vacío. La masa restante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,3 g de MP-S1 como un líquido rojo gomoso.

Etapa 2 (MQ-S1):

Se añadió dimetilsulfóxido seco (1,39 ml, 20 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de cloruro de oxalilo (0,84 ml, 10 mol) en diclorometano (30 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 20 min a la misma temperatura. Se añadió una disolución de MP-S1 (1,31 g, 4,9 mmol) en diclorometano (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -78ºC. Se añadió trietilamina (3,25 ml, 25 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 min a -78ºC, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 45 min. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,34 g de MQ-S2 como un sólido naranja.

Etapa 3 (MQ-S2):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,24 ml, 4,6 mmol) a una disolución de MQ-S1 (8 g, 35 mmol) en diclorometano (23 ml) a 0ºC. Se calentó la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) y usando acetato de etilo al 0-5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 960 mg de MQ-S2 como un sólido blanco.

Etapa 4 (MQ-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MQ-S2 (0,84 g, 2,9 mmol), tri-n-butilvinil-estaño (1,1 ml, 3,62 mmol) en tolueno durante 5 min usando gas argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,067 g, 0,02 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante 5 min. Posteriormente, se puso a reflujo la mezcla durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre lecho de celita, se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 0-2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 700 mg de MQ-S3 como un líquido incoloro.

Etapa 5 (MR-S1):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,023 ml, 8,99 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,049 g, 8,97 mmol) en 1-propanol (12 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (0,364 g en 22,8 ml de agua) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (116 mg, 0,14 mmol) en 1-propanol (12 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió una disolución de MQ-S3 (0,7 g, 2,99 mmol) en 1-propanol (12 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (44 mg, 0,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a 15ºC, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 5 min. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. Se mantuvo otro lote similar y la purificación de ambos lotes mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 0-28% en éter de pet. como eluyente proporcionó 380 mg de MR-S1 como un líquido amarillo.

Etapa 6 (MR-S2):

Se añadió una disolución de MR-S1 (0,4 g, 1,08 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una disolución de t-butóxido de potasio (0,4 g, 1,08 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se acidificó la reacción con ácido acético y se ajustó el valor del pH a pH 6. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 346 mg de MR-S2 como un sólido gomoso marrón.

Etapa 7 (MR-S3):

Se purgó con gas argón una mezcla de MR-S2 (0,406 g, 1,38 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (261 mg, 1,38 mmol) y fluoruro de cesio (0,409 g, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre (131 mg, 0,69 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante otros 10 min. Finalmente,

se añadió 1,2-diaminociclohexano (0,02 ml, 0,17 mmol) y se purgó la mezcla adicionalmente durante 10 min. Se agitó la masa de reacción a 110-115ºC en un tubo sellado durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con metanol al 10% en diclorometano y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 0-1,6% en cloroformo como eluyente proporcionó 269 mg de MR-S3 como un sólido gomoso marrón.

Etapa 8 (Ejemplo 24):

Se añadió acetato de formamidina (350 mg, 3 mmol) a una disolución de MR-S3 (269 mg, 0,67 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 30 min. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. Se realizó purificación mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

Columna: empaquetado C-18 (250 * 25 mm * 10 μ); fase móvil: A: acetonitrilo; B: acetato de amonio 10 mM (50:50); velocidad de flujo: 25 ml/min; diluyente utilizado: ACN + MeOH + fase móvil; Método: gradiente.

Se evaporaron a vacío las fracciones correspondientes y se repartió la masa resultante entre agua y diclorometano. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 69 mg del ejemplo 24 como un sólido marrón.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (s, 1H); 7,64-7,47 (m, 4H); 7,24 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 5,68 (t, 1H); 4,78 (t, 1H); 4,14 (t, 1H); 3,90 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 2,50-2,43 (fusionado con DMSO, 2H); EM = 410,0 (M+1); HPLC ~98,07%; HPLC quiral ~94,81%.

Ejemplo 25

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MS-S1):

Se añadió 3-fluoro-1-bromobenceno (1 ml, 11,6 mmol) a una mezcla de magnesio (1,2 g, 48,0 mmol) y una pequeña cantidad (punta de una espátula) de yodo en tetrahidrofurano seco (20 ml) en atmósfera de órgano. Después de que el color cambiara de azulado a incoloro, se añadió el 3-fluoro-1-bromobenceno restante (3,3 ml, 38,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a 50ºC. Se añadió 1,4-ciclohexano monoetilencetal (7,2 g, 50 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4,0 g (50%) de MS-S1 como un sólido blanco.

Etapa 2 (MS-S2):

Se agitó una mezcla de MS-S1 (4,0 g, 15,8 mmol) y ácido trifluoroacético (40 ml) se agitó a 80ºC durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío, luego se basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 4 g del producto intermedio MS-S2 como un líquido amarillo, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 3 (MS-S3):

Se hidrogenó una disolución de MS-S2 (4 g, 21,0 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se hidrogenó sobre Pd-C al 10% en un aparato Parr (70 psi) durante 5 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 7% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,7 g (66%) de MS-S3 como un líquido incoloro.

Etapa 4 (MS-S4):

Se añadieron sucesivamente cloruro de oxalilo (7,1 g, 56,2 mmol) y cloruro de aluminio (7,5 g. 56,2 mmol) a una disolución de MS-S3 (2,7 g, 14,0 mmol) en diclorometano (60 ml) a -30ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió metanol (20 ml) a -30ºC y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a esta temperatura. Se extinguió la reacción con agua con hielo, se basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en

bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4,0 g (50%) de MS-S4 como un sólido blanquecino.

Etapa 5 (MS-S5):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (3,35 ml, 24,1 mmol) a una disolución de MS-S4 (2,0 g, 8,0 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2 g (91%) de MS-S5 como un aceite incoloro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 6 (MS-S6):

Se añadió una disolución de MS-S5 (2 g, 7,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en hexano (279 mg, 7,3 mmol) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 1 h. a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfato de sodio y se filtró. Se repartió el filtrado entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2 g de MS-S6 como un líquido incoloro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 7 (MU-S1):

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (6,8 g, 24,5 mmol) se añadió a una disolución de MS-S6 (2 g, 8,1 mmol) en diclorometano (30 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) y se agitó la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,0 g (50%) de MU-S1 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 8 (MU-S2):

Se añadió N-butil-litio (2,2 M; 3,7 ml, 8,2 mmol) a una disolución con agitación de bromuro de metilo de trifenilfosfonio (2,95 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MU-S1 (1,0 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC. Se calentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 1% en éter de pet. como eluyente proporcionó 800 mg (80%) de MU-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 9 (MU-S3):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (1,14 ml, 10,0 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (1,17 g, 9,8 mmol) en 1-propanol (13,2 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (406 mg en 25,4 ml de agua) a 15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (128 mg, 0,16 mmol) en 1-propanol (13,2 ml) seguido de una disolución de MU-S2 (800 mg, 3,2 mmol) en 1-propanol (13,2 ml). Finalmente, se añadió osmiato de potasio dihidratado (49 mg, 0,12 mmol)) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con disolución saturada de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 18-20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 500 mg (40%) de MU-S3 como un sólido blanco.

Etapa 10 (MU-S4):

Se añadió t-butóxido de potasio (450 mg, 4,0 mmol) en 2 porciones a una disolución con agitación de MU-S3 (500 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC durante 15 min y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 300 mg (75%) de MU-S4 como un sólido marrón.

Etapa 11 (MU-S5):

Se purgó con gas argón una mezcla de MU-S4 (300 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (157 mg, 1,0 mmol) y fluoruro de cesio (297 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (28 mg, 0,38 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (17 mg, 0,38 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua

durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 16 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1,5-2% en diclorometano como eluyente proporcionó 200 mg (49%) de MU-S5 como un sólido marrón.

Etapa 12 (Ejemplo 25):

Se añadió acetato de formamidina (150 mg, 1,48 mmol) a una disolución de MU-S5 (200 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-2,5% en diclorometano como eluyente proporcionó 100 mg (49%) del ejemplo 25 como un sólido blanquecino.

Intervalo de fusión: 251,9-253,7ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,45 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,37-7,25 (m, 2H); 7,11-7,03 (m, 2H); 5,91 (q, 1H); 4,84 (t, 1H); 4,24 (q, 1H); 2,61 (t, 1H); 2,04-1,77 (m, 6H); 1,63-1,54 (m, 2H); EM = 416,08 (M+1); HPLC ~96,71%.

Ejemplo 26:

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MT-S1):

Se añadió sulfuro de boranometilo en éter (5,0 M; 38,3 ml, 191,8 mmol) a una disolución de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (21,0 g, 95,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 18 g (91,6%) de MT-S1 como un líquido incoloro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 2 (MT-S2):

Se añadió cloruro de *terc*-butilmetilsililo (16,5 g, 105,3 mmol) e imidazol (11,95 g, 175,6 mmol) a una disolución de MT-S1 (18 g, 87,8 mmol) en dimetilformamida (200 ml) a -10ºC y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2-5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 20 g (71,4%) de MT-S2 como un líquido incoloro.

Etapa 3 (MT-S3):

Se añadió N-butil-litio en hexano (2,2 M; 56,6 ml, 125,4 mmol) a una disolución de MT-S2 (20 g, 62,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió una disolución de 1,4-ciclohexano monoetilencetal (9,8 g, 62,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a -78ºC y se calentó la temperatura hasta 0ºC. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 18 g del producto intermedio MT-S3 como un líquido oleoso amarillo, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 4 (MT-S4):

Se agitó una mezcla de MT-S3 (15,0 g, 37,87 mmol), HCl 6 N (100 ml) en 1,4-dioxano (100 ml) a 80ºC durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a vacío. La masa restante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) y usando acetato de etilo al 27% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4 g de MT-S4 como un líquido oleoso amarillo.

Etapa 5 (MT-S5):

A una disolución de MT-S4 (4,0 g, 18,18 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió piridina (7,32 ml, 90,9 mmol) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió cloruro de acetilo (1,93 ml, 27,27 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se enfrió la reacción hasta 0ºC y luego se extinguió con ácido clorhídrico 2 N. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2 g (42%) de MT-S5 como un líquido aceitoso amarillo.

Etapa 6 (MT-S6):

Se hidrogenó una disolución de MT-S5 (2 g, 7,63 mmol) en etanol absoluto (40 ml) se hidrogenó sobre Pd-C al 10% en un aparato Parr (40 psi) durante 3 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) y usando acetato de etilo al 15% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,7 g de MT-S6 (84,5%) como un sólido blanquecino.

Etapa 7 (MT-S7):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,65 ml, 19,3 mmol) a una disolución de MT-S6 (1,7 g, 6,4 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 4% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,5 g (81%) de MT-S7 como un líquido oleoso marrón.

Etapa 8 (MT-S8):

Se añadió monohidruro de hidróxido de litio (758,5 mg, 15,73 mmol) a una disolución de MT-S7 (1,5 g, 5,24 mmol) en tetrahidrofurano:agua (1 ml:1,20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 5 h. El disolvente orgánico se evaporó a vacío. La fase acuosa resultante se enfrió hasta 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,2 g (93%) de MT-S8 como un líquido de color amarillo, usado sin purificación adicional.

Etapa 9 (MU-S1):

Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (4,13 mg, 14,75 mmol) a una disolución de MT-S8 (1,2 g, 4,9 mmol) en diclorometano (30 ml) y dimetilsulfóxido (4 ml) y se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 900 mg (75,6%) de MU-S1 como un sólido amarillo.

Etapa 10 (MU-S2):

Se añadió N-butil-litio (2,2 M; 3,4 ml, 7,44 mmol) a una disolución con agitación de metilbromuro de trifenilfosfonio (2,65 g, 7,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -60ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5ºC. Se añadió gota a gota una disolución de MU-S1 (900 mg, 3,72 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30ºC. La temperatura de la masa se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 2% en éter de pet. como eluyente proporcionó 680 mg (75,7%) de MU-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 11 (MU-S3):

Se añadió hipoclorito de t-butilo (97 ml, 8,52 mmol) a una disolución con agitación de carbamato de t-butilo (994,5 mg, 8,5 mmol) en 1-propanol (11,2 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,4 N (345,7 mg en 21,3 ml de agua, 8,64 mmol) a 10-15ºC y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió una disolución de $(DHQ)_2PHAL$ (110,03 mg, 0,14 mmol) en 1-propanol (11,2 ml), seguido de una disolución de MU-S2 (680 mg, 2,8 mmol) en 1-propanol (11,2 ml). Finalmente se añadió osmiato de potasio dihidratado (41,7 mg, 0,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) y usando acetato de etilo al 16-20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 500 mg (47,6%) de MU-S3 como un sólido blanquecino.

Etapa 12 (MU-S4):

Se añadió lentamente t-butóxido de potasio (450 mg, 4,02 mmol) en 2 lotes durante 15 min a una disolución con agitación de MU-S3 (500 mg, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC y se agitó la disolución durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de

etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 300 mg (75%) de MU-S4 como un sólido amarillo, usado sin purificación adicional.

Etapa 13 (MU-S5):

Se purgó con gas argón una mezcla de MU-S4 (300 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (187 mg, 1,0 mmol) y fluoruro de cesio (305 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (28,6 mg, 0,15 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (17 mg, 0,15 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 24 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1,3-2% en cloroformo como eluyente proporcionó 200 mg (49%) de MU-S5 como un sólido marrón.

Etapa 14 (Ejemplo 26):

Se añadió acetato de formamidina (154,07 mg, 1,48 mol) a una disolución de MU-S5 (200 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante lavado con éter y evaporación del disolvente a vacío proporcionó 130 mg (63%) del ejemplo 26 como un sólido blanquecino.

Intervalo de fusión: 270-273,5ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,17 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,56-7,43 (m, 1H); 7,36-7,21 (m, 3H); 5,75 (q, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,15 (q, 1H); 2,89 (t, 1H); 2,04-1,60 (m, 8H); EM = 416,2 (M+1); HPLC ~99,16%: HPLC quiral ~99,60%.

Ejemplo 27

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)fenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MV-S1):

Se añadió borohidruro de sodio (0,54 g, 14,36 mmol) a una disolución de 4-fenilciclohexanona (5,0 g, 28,73 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 30 min. El disolvente orgánico se evaporó, se añadió disolución de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para proporcionar 5,0 g de MV-S1 como un sólido de color blanco, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 2 (MV-S2):

Se añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,42 g, 4,21 mmol) y sulfato de dimetilo (14,15 g, 112,35 mmol) a una disolución de MV-S1 (5,0 g, 28,08 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (50%):tolueno (1:1; 100 ml) y se agitó la mezcla a 80ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico (10%) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) y usando acetato de etilo al 2-4% en éter de pet. como eluyente proporcionó 4,0 g de MV-S3 como un aceite incoloro.

Etapa 3 (MV-S3):

Se añadieron oxalato de cloroetilo (7,16 ml, 63,15 mmol) y cloruro de aluminio (8,42 g, 63,15 mmol) a una disolución de MV-S2 (2,0 g, 13,33 mmol) en diclorometano (60 ml) a -20ºC. Se agitó la mezcla durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0ºC, se filtró y se lavó con un exceso de acetato de etilo (200 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar 3,0 g de MV-S3 como un líquido de color marrón, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 4 (MV-S4):

Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1,44 g, 20,68 mmol) y acetato de sodio (1,69 g, 20,68 mmol) a una disolución de MV-S3 (2,5 g, 10 mmol) en etanol (30 ml) y se agitó la mezcla a 80ºC durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar el producto intermedio en bruto. La masa se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar 3,1 g de MV-S4 como un líquido incoloro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 5 (MV-S5):

Se hidrogenó MV-S4 (3,1 g, 10,16 mmol) en etanol absoluto sobre Pd-C al 10% (0,62 g, 20%) en un aparato Parr (80 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se evaporó el disolvente para proporcionar 3,0 g de MV-S5 como un líquido incoloro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 6 (MV-S6):

Se añadió anhídrido de Boc (2,23 g, 10,3 mmol) a una disolución de MV-S5 (3,0 g, 10,30 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 12,37 mmol) en diclorometano (30 ml), y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml); se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente para proporcionar 2,9 g del MV-S6 como un aceite marrón, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 7 (MV-S7):

Se añadió borohidruro de sodio (0,82 g, 21,48 mmol) a una disolución de MV-S6 (2,1 g, 5,37 mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 50ºC durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió disolución saturada de cloruro de amonio (25 ml). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera; se evaporó el disolvente para proporcionar 1,5 g de MV-S7 como una masa gomosa, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 8 (MV-S8):

Se añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,38 mmol) a una disolución de MV-S7 (1,5 g, 4,29 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 12 h. Se evaporó el disolvente y se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la mezcla con cloroformo (3x25 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,0 g de MV-S8 como un sólido blanquecino, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 9 (MV-S9):

Se purgó con gas argón una mezcla de MV-S8 (1 g, 3,63 mmol), 1,2-diamino-4-bromobenceno (0,74 g, 3,99 mmol), fluoruro de cesio (1,1 g, 7,26 mmol) y yoduro de cobre (0,1 g, 0,54 mmol) en 1, 4-dioxano (15 ml) durante 15 min. Se añadió 1,2-diaminociclohexano (61 mg, 0,22 mmol) y se purgó la mezcla de reacción de manera continua durante otros 15 min. Se agitó la mezcla de reacción en un tubo sellado durante 24 h a 120ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 3% en cloroformo como eluyente proporcionó 1 g de MV-S9 como un sólido marrón pálido.

Etapa 10 (MV-S10):

Se agitó una disolución de MV-S9 (1,1 g, 2,62 mmol) en ácido fórmico (10 ml) durante 1 h a 90ºC. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción y la masa resultante se basificó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La masa se trituró con n-pentano y se secó para proporcionar 1 g de MV-S10.

Etapa 11 (MV-S11):

Se añadió una disolución de 18-corona-6-éter (4,46 g, 16,87 mmol) saturada con yoduro de potasio en diclorometano seco (30 ml) a una disolución de MV-S10 (1,1 g, 2,81 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió a -30ºC, se añadió tribromuro de boro (0,8 ml, 8,43 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se extinguió la reacción con una disolución de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación sobre alúmina neutra y el uso de metanol al 3-4% en cloroformo como eluyente proporcionó 450 mg de MV-S11.

Etapa 12 (MV-S12):

Se añadió una disolución de MV-S11 (0,4 g, 1,06 mmol) en diclorometano (20 ml) a una suspensión de ácido 2-yodoxibenzoico (0,89 g, 3,18 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 300 mg de MV-S12 como un sólido blanquecino. La purificación por CCF preparativa y el uso de metanol al 4% en cloroformo como eluyente proporcionó 50 mg de MV-S12 como un sólido blanquecino.

Etapa 13 (Ejemplo 27):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,25 g, 0,31 ml, 1,6 mmol) a una disolución de MV-S12 (0,15 g, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0ºC y se puso a reflujo la mezcla durante 48 horas. La mezcla de reacción se extinguió con hielo, se basificó con disolución saturada de bicarbonato y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar 140 mg del compuesto en bruto como un sólido marrón. Se realizó purificación mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

Columna: Zodiacsil 220x50 mm 10 μ, fase móvil: carbonato de amonio al 0,01% en metanol T /% B: 0/50, 3/50, 20/90; velocidad de flujo: 20 ml/min, UV: 210 nm, diluyentes usados: metanol, acetonitrilo. Las fracciones correspondientes se concentraron a presión reducida y se repartieron entre agua y cloroformo. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 20 mg del ejemplo 27 como un sólido marrón pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,21-7,1 (combinado con $CDCl_3$, 4H), 5,45-5,41 (q, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,25-4,22 (q, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,86-1,25 (m, 7H): EM = 398,1 (M+1); HPLC ~98,36%.

Ejemplo 28

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MW-S1):

Se añadió lentamente borohidruro de sodio (5,3 g, 140,84 mmol) en 3 porciones iguales (durante 25 min) a una disolución de 2,3-difluorobenzaldehído (20 g, 140,84 mmol) en metanol (200 ml) a 0ºC. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó hasta ~50ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y posteriormente disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 20 g de MW-S1 como un líquido incoloro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 2 (MW-S2):

Se añadió tribromuro de fósforo (6,7 ml, 69,44 mmol) gota a gota durante 15 min a una disolución de MW-S1 (20 g, 138,88 mmol) en dietil éter (250 ml) a -10ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con dietil éter. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 20 g de MW-S2 como un líquido marrón claro, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 3 (MW-S3):

Se puso a reflujo una mezcla de MW-S3 (20 g, 96,618 mmol), 2,4-pentadiona (9,6 ml, 96,618 mmol) y carbonato de potasio (13,32 g, 96,618 mmol) en metanol (150 ml) durante 20 h. El disolvente se filtró y se evaporó a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 8-9% en éter de pet. como eluyente proporcionó 14 g de MW-S3 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 4 (MW-S4):

Se purgó con gas argón una disolución de MW-S3 (14 g, 76,086 mmol), etilenglicol (11,8 ml, 190,21 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (2,1 g, 11,413 mmol) en tolueno (200 ml) en condiciones Dean-Stark durante 3 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 6-8% en éter de pet. como eluyente proporcionó 14,0 g (86,75%) de MW-S4 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 5 (MW-S5):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M; 20,9 ml, 52,16 mmol) a una disolución de MW-S4 (10,0 g, 43,47 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 h a la misma temperatura La masa se añadió lentamente a una disolución de oxalato de dietilo (9,53 g, 65,21 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a -78ºC durante 15 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, con lo que la temperatura se elevó hasta -60ºC. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica

combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 14 g de MW-S5 como un jarabe amarillo, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 6 (MY-S1):

Se añadieron sucesivamente acetato de sodio (7,97 g, 84,84 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5,85 g, 84,85 mmol) a una disolución de MW-S5 (14 g, 42,42 mmol) en etanol absoluto (120 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 14 g de MY-S1 como un jarabe amarillo.

Etapa 7 (MY-S2):

Se hidrogenó una disolución de MY-S1 (14 g, 40,57 mmol) en etanol absoluto (200 ml) sobre Pd-C al 10% en un aparato Parr (80 psi) durante 20 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar 14,0 g de MY-S2 como un jarabe marrón pálido.

Etapa 8 (MY-S3):

Se añadió ácido trifluoroacético (150 ml) a una disolución de MY-S2 (12,0 g, 36,25 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a vacío, la masa restante se disolvió en ácido clorhídrico (6 N) y se lavó con acetato de etilo al 40% en éter de pet. Se basificó la fase acuosa con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 6,01 g de MY-S3 como un líquido amarillo.

Etapa 9 (MY-S4):

Se añadieron trietilamina (8,9 ml, 63,15 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (5 ml, 23,15 mmol) sucesivamente a una disolución de MY-S3 (6,0 g, 21,052 mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 3,5 g de MY-S4 como un líquido gomoso amarillo.

Etapa 10 (MY-S5):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,6 ml, 11,75 mmol) a una disolución de MY-S4 (1,50 g, 3,886 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 52 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 10% en éter de pet. como eluyente proporcionó 800 mg de MY-S5 como un aceite incoloro.

Etapa 11 (MY-S6):

Se añadió lentamente borohidruro de sodio (150 mg, 3,93 mmol) en 3 lotes iguales (durante 15 min) a una disolución de MY-S5 (800 mg, 1,965 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó hasta ~50ºC. Se agitó la masa de reacción durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 700 mg de MY-S6 como un sólido blanco.

Etapa 12 (MAA-S1):

Se añadió t-butóxido de potasio (540 mg, 4,807 mmol) en 4 lotes a una disolución con agitación de MY-S6 (700 mg, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0ºC durante 15 min y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 400 mg de MAA-S1 como un sólido blanco.

Etapa 13 (MAA-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MAA-S1 (400 mg, 1,38 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (257 mg, 1,38 mmol) y fluoruro de cesio (417 mg, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (52 mg, 0,27 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (45 mg, 0,38 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 20 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de

reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1,5-2% en diclorometano como eluyente proporcionó 250 mg de MAA-S2 como un sólido marrón.

Etapa 14 (Ejemplo 28):

Se añadió acetato de formamidina (196 mg, 1,88 mmol) a una disolución de MAA-S2 (250 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 150 mg del ejemplo 28 como un sólido blanquecino.

Intervalo de fusión: 191,8-196,3ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,45 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,57-7,44 (m, 1H); 7,33-7,09 (m, 3H); 5,91 (q, 1H); 4,86 (t, 1H); 4,30 (q, 1H); 2,71 (t, 2H); 2,18-2,05 (m, 2H); 1,59 (t, 3H); EM = 408,1 (M+1); HPLC ~97,51%.

Ejemplo 29:

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MX-S1):

Se puso a reflujo una mezcla de bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (20 g, 74,65 mmol), 2,4-pentadiona (7,68 ml, 74,65 mmol) y carbonato de potasio (10,32 g, 74,65 mmol) en metanol (200 ml) durante 16 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 8-9% en éter de pet. como eluyente proporcionó 12 g (65,50%) de MX-S1 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 2 (MX-S2):

Se purgó con gas argón una disolución de MX-S1 (10,75 g, 43,88 mmol), etilenglicol (6,1 ml, 109,69 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,25 g, 6,55 mmol) en tolueno (100 ml) en condiciones Dean-Stark durante 3 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 6-8% en éter de pet. como eluyente proporcionó 11,0 g (86,75%) de MX-S2 como un líquido amarillo pálido.

Etapa 3 (MX-S3):

Se añadió n-butil-litio en hexano (2,2 M; 9,44 ml, 20,76 mmol) a una disolución de MX-S2 (6,0 g, 20,76 mmol) en tetrahidrofurano seco (120 ml) a -78ºC y se agitó la mezcla durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió la mezcla a una disolución de oxalato de dietilo (5,53 g, 37,37 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78ºC durante 15 min. Se agitó la masa de reacción durante 1 h, mientras que la temperatura se elevó hasta -60ºC. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 6,5 g de MX-S3 como un jarabe amarillo, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 4 (MY-S1):

Se añadieron sucesivamente acetato de sodio (3,44 g, 41,93 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,91 g, 41,93 mmol) a una disolución de MX-S3 (6,5 g, 20,97 mmol) en etanol absoluto (65 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo resultante entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 6,5 g de MY-S1 como un jarabe amarillo.

Etapa 5 (MY-S2):

Se hidrogenó una disolución de MY-S1 (6,5 g, 20,0 mmol) en etanol absoluto (150 ml) sobre Pd-C al 10% en un aparato Parr (80 psi) durante 20 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró a presión reducida la porción combinada de filtrado y lavado para proporcionar 6,0 g de MY-S2 como un jarabe marrón pálido.

Etapa 6 (MY-S3):

Se añadió ácido trifluoroacético (50 ml) a una disolución de MY-S2 (5,0 g, 16,08 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a vacío, y la masa restante se disolvió en ácido clorhídrico (6 N) y se lavó con acetato de etilo al 50% en éter de pet. Se basificó la fase acuosa con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 2,01 g (42,93%) de MY-S3 como un líquido amarillo.

Etapa 7 (MY-S4):

Se añadieron trietilamina (2,09 ml, 14,95 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,06 ml, 8,99 mmol) sucesivamente a una disolución de MY-S3 (2,0 g, 7,49 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,0 g (72,73%) de MY-S4 como un líquido gomoso amarillo.

Etapa 8 (MY-S5):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,14 ml, 16,35 mmol) a una disolución de MY-S4 (2,0 g, 5,45 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,4 g (66,04%) de MY-S5 como un aceite incoloro.

Etapa 9 (MY-S6):

Se añadió lentamente borohidruro de sodio (680 mg, 18,00 mmol) en 3 lotes iguales (durante 15 min) a una disolución de MY-S5 (1,4 g, 3,60 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó hastaa ~50ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y se extinguió la reacción con disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 1,1 g (88%) de MY-S6 como un sólido blanco.

Etapa 10 (MAA-S1):

Se añadió lentamente t-butóxido de potasio (1,06 g, 9,51 mmol) en 4 lotes (durante 15 min) a una disolución con agitación de MY-S6 (1,1 g, 3,17 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente proporcionó 700 mg (80,92%) de MAA-S1 como un sólido blanco.

Etapa 11 (MAA-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MAA-S1 (700 mg, 2,56 mmol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (480 mg, 2,56 mmol) y fluoruro de cesio (780 mg, 5,12 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) durante 30 min. Se añadieron yoduro de cobre (75 mg, 0,38 mmol) y 1,2-diaminociclohexano (45 mg, 0,38 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 16 h a 105-110ºC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con dioxano y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1,5-2% en diclorometano como eluyente proporcionó 600 mg (61,85%) de MAA-S2 como un sólido marrón.

Etapa 12 (Ejemplo 29):

Se añadió acetato de formamidina (495 mg, 1,58 mmol) a una disolución de MAA-S2 (600 mg, 1,58 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se puso a reflujo la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió la masa resultante entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2-2,5% en diclorometano como eluyente proporcionó 370 mg del producto que se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 350 mg (56,91%) del ejemplo 29 como un sólido blanquecino.

Intervalo de fusión: 163,9-170,2ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,47 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,32-7,16 (m, 4H); 5,74 (q, 1H); 4,82 (t, 1H); 4,14 (q, 1H); 2,67 (t, 2H); 2,11-2,05 (m, 2H); 1,59 (t, 3H); EM = 390,1.1 (M+1); HPLC ~98,50%.

Ejemplo 30

(S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Etapa 1 (MZ-S1):

Se hidrogenó ácido 3-fluorocinámico (20 g, 121,9 mmol) con Pd-C al 10% (2 g) en etanol a presión de hidrógeno (70 psi) durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de celita y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 19,5 g (97%) de MZ-S1 como un sólido blanquecino, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 2 (MZ-S2):

Se añadió N,N-carbonil-di-imidazol (22,83 g, 14,09 mmol) y trietilamina (16 ml, 11,7 mmol) a una disolución de MZ-S1 (19,5 g, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (13,8 g, 14,09 mmol) y trietilamina (16 ml, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 27 g de MZ-S2, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 3 (MZ-S3):

Se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio (64,5 ml, 142,10 mmol) a una disolución de MZ-S2 (27 g, 129,18 mmol) en dietil éter (160 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con disolución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 10% en éter de pet. como eluyente proporcionó 10,2 g de MZ-S3.

Etapa 4 (MZ-S4):

Se añadió borohidruro de sodio (8 g, 48,19 mmol) a la disolución de MZ-S3 (8 g, 48,19 mmol) en metanol (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y la masa restante se separó entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 8 g de MZ-S4 como un sólido, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 5 (MZ-S5):

Se añadió piridina (7,4 g, 94,04 mmol) a una disolución de MZ-S4 (7,9 g, 47,02 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió cloruro de acetilo (4,4 g, 56,42 mmol) y se agitó la mezcla adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 8,3 g (84,6%) de MZ-S5 como un sólido, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 6 (MZ-S6):

Se añadió cloruro de etiloxalilo (17,3 ml, 152,3 mmol) a una disolución de MZ-S5 (8 g, 38,09 mmol) en diclorometano (120 ml) a -20ºC. Se añadió en porciones cloruro de aluminio (20,32 g, 152,3 mmol) a la misma temperatura y se agitó la mezcla durante 1 h a -20ºC. Se calentó la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 5 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de bicarbonato y se extrajo con diclorometano. Se filtró la mezcla y se lavó la fase orgánica separada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 3,7 g (32%) de MZ-S6 como un sólido.

Etapa 7 (MZ-S7):

Se puso a reflujo una mezcla de MZ-S6 (3,5 g, 11,62 mmol), acetato de sodio (1,90 g, 23,25 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,61 g, 23,25 mmol) en etanol (25 ml) durante 2 h. Se filtró la masa de reacción y el filtrado se tomó directamente para la siguiente etapa sin aislamiento.

Etapa 8 (MZ-S8):

Se hidrogenó MZ-S7 (3,5 g, 11,11 mmol) en etanol absoluto (50 ml) con Pd-C al 10% (150 mg) en un aparato Paar (80 psi) durante 15 h. Se filtró la mezcla a través de celita, se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 3 g de MZ-S8, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 9 (MZ-S9):

Se añadió sucesivamente trietilamina (2,7 ml, 20,06 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,6 ml, 12,04 mmol) a una disolución de MZ-S9 (3 g, 10,03 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 5% en éter de pet. como eluyente proporcionó 2,8 g de MZ-S9 como un líquido aceitoso.

Etapa 10 (MZ-S10):

A la disolución con agitación de MZ-S9 (2,8 g, 6,81 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (20 ml), se le añadió hidróxido de litio (1,1 g, 27,25 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se neutralizó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2 g de MZ-S10, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 11 (MZ-S11):

Se añadió yoduro de metilo (1,83 g, 12,90 mmol) a una disolución de MZ-S10 (2,2 g, 6,45 mmol) y carbonato de potasio (1,07 g, 7,74 mmol) en acetona (20 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se filtró, se lavó sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2 g de MZ-S11 como un sólido, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 12 (MZ-S12):

Se añadió ácido yodoxibenzoico (6,3 g, 22,53 mmol) a una disolución de MZ-S11 (2 g, 5,63 mmol) en diclorometano (20 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) y se agitó la mezcla durante 60 h a temperatura ambiente. Se filtró la masa de reacción y se lavó con diclorometano. Se lavó la porción combinada de filtrado y lavado sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y usando acetato de etilo al 20% en éter de pet. como eluyente proporcionó 1,8 g de MZ-S12 como un líquido oleoso.

Etapa 13 (MZ-S13):

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,9 ml, 14,52 mmol) a una disolución de MZ-S12 (1,7 g, 4,84 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. Se extinguió la reacción con agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) y usando acetato de etilo al 10% en éter de pet. como eluyente proporcionó 800 mg de MZ-S13 como un líquido marrón.

Etapa 14 (MZ-S14):

Se añadió borohidruro de sodio (122 mg, 3,21 mmol) a la disolución de MZ-S13 (800 mg, 2,14 mmol) en metanol (50 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 720 mg de MZ-S14 como un sólido blanco, usado adicionalmente sin ninguna purificación.

Etapa 16 (MAA-S1):

Se añadió una disolución de MZ-S14 (720 mg, 2,08 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a la suspensión de t-butóxido de potasio (467 mg, 4,17 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0ºC y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida la mezcla de reacción, se añadió diclorometano y la mezcla se acidificó con ácido acético para ajustar el valor de pH hasta pH ~ 6. La mezcla se lavó con diclorometano y se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente proporcionó 420 mg de MAA-S1 como un sólido.

Etapa 17 (MAA-S2):

Se purgó con gas argón una mezcla de MAA-S1 (420 mg, 1,61 mol), 4-bromo-1,2-diaminobenceno (302 mg, 1,61 mmol), fluoruro de cesio (491 mg, 3,23 mmol) y yoduro de cobre (46 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 15 min en un tubo sellado. Se añadió 1,2-diaminociclohexano (52,5 mg, 0,44 mmol) y se purgó la mezcla de manera continua durante otros 10 min. Se calentó la reacción durante 20 h a 110-115ºC. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra y usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente proporcionó 300 mg de MAA-S2 como un sólido marrón.

Etapa 18 (Ejemplo 30):

Se agitó una mezcla de MAA-S2 (300 mg, 0,817 mmol), acetato de formamidina (170 mg, 1,634 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 2 h a 80-90ºC. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua, salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Se añadió dietil éter (10 ml) y metanol (2 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se filtró la mezcla y el sólido restante se secó para proporcionar 135 mg del ejemplo 30 como un sólido marrón.

Intervalo de fusión: 151,2-155,5ºC; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,45 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,48 (sa, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,25 (sa, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 5,91 (q, 1H); 4,85 (t, 1H); 4,25 (q, 1H); 2,68-2,64 (m, 2H); 2,17-2,05 (m, 2H); 1,58 (t, 3H); EM = 390,2 (M+1); HPLC ~99,41%.

Detección de actividad

Ensayos fluorométricos.

Todas las mediciones se realizaron con un aparato BioAssay Reader HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30ºC. Se evaluó la actividad de QC fluorométricamente usando H-Gln-βNA. Las muestras consistieron en sustrato fluorogénico 0,2 mM, 0,25 U de piroglutamil aminopeptidasa (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) en Tris/HCl 0,2 M, pH 8,0 que contenía EDTA 20 mM y una alícuota de QC diluida apropiadamente en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron de 320/410 nm. Se iniciaron las reacciones de ensayo mediante la adición de glutaminil ciclasa. Se determinó la actividad de QC a partir de una curva patrón de β-naftilamina en condiciones de ensayo. Una unidad se define como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1 μmol de pGlu-βNA a partir de H-Gln-βNA por minuto en las condiciones descritas.

En un segundo ensayo fluorométrico, se determinó la actividad de QC usando H-Gln-AMC como sustrato. Se llevaron a cabo las reacciones a 30ºC utilizando el lector NOVOStar para microplacas (BMG labtechnologies). Las muestras consistieron en concentraciones variables del sustrato fluorogénico, 0,1 U de piroglutamil aminopeptidasa (Qiagen) en Tris/HCl 0,05 M, pH 8,0 que contenía EDTA 5 mM y una alícuota de QC diluida apropiadamente en un volumen final de 250 μl. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron de 380/460 nm. Se iniciaron las reacciones de ensayo mediante la adición de glutaminil ciclasa. Se determinó la actividad de QC a partir de una curva patrón de 7-amino-4-metilcumarina en condiciones de ensayo. Se evaluaron los datos cinéticos utilizando el software GraFit.

Ensayo espectrofotométrico de QC

Se usó este ensayo novedoso para determinar los parámetros cinéticos para la mayoría de los sustratos de QC. Se analizó la actividad de QC espectrofotométricamente utilizando un método continuo, que se derivó adaptando un ensayo discontinuo previo (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) utilizando glutamato deshidrogenasa como enzima auxiliar. Las muestras consistieron en el sustrato de QC respectivo, NADH 0,3 mM, ácido α-cetoglutárico 14 mM y 30 U/ml de glutamato deshidrogenasa en un volumen final de 250 μl. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de QC y se prosiguió monitorizando la disminución de la absorbancia a 340 nm durante 8-15 min.

Se evaluaron las velocidades iniciales y se determinó la actividad enzimática a partir de una curva patrón de amoniaco en condiciones de ensayo. Todas las muestras se midieron a 30ºC, utilizando o bien el lector SPECTRAFluor Plus o bien el lector Sunrise (ambos de TECAN) para microplacas. Se evaluaron los datos cinéticos utilizando el software GraFit.

Ensayo de inhibidores

Para la prueba de inhibidores, la composición de la muestra fue la misma que la descrita anteriormente, excepto por el supuesto compuesto inhibidor añadido. Para una prueba rápida de inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1 K_M. Para investigaciones detalladas de la inhibición y determinación de valores de K_i, primero se investigó la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En todos los casos, no hubo influencia sobre ninguna de las enzimas detectadas, lo que permitió la determinación fiable de la inhibición de QC. La constante inhibitoria se evaluó ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para la inhibición competitiva usando el software GraFit. El ensayo de inhibidores se realizó a dos niveles de

pH diferentes, pH 6,0 y pH 8,0: se ajustó el valor de pH respectivo en la disolución de ensayo usando métodos convencionales.

Parámetros farmacocinéticos

Métodos

A tres ratones (cepa CD-1) se les administró por vía oral 30 mg/kg de cada compuesto de prueba disuelto en Methocel al 0,8%. Se tomaron muestras en los puntos de tiempo de 10 min, 0,5, 1, 2, 4 y 8 h después de la administración del compuesto de prueba para la recogida de plasma y cerebro.

Recogida de sangre

Se anestesiaron los ratones con isoflurano. Se recogieron aproximadamente 200 μl de cada muestra de sangre mediante punción cardiaca para determinar la hemorragia terminal en tubos con K2EDTA. Las muestras de sangre se pusieron en hielo y se centrifugaron a 2000 g durante 5 min para obtener una muestra de plasma en el plazo de 15 min. Recogida de LCR: se sacrificaron los animales con inhalación de CO_2 puro. Se realizó una incisión en la línea media del cuello. Se cortó el músculo bajo la piel para exponer la cisterna magna. Se penetró en la cisterna magna con el extremo afilado de un capilar y se recogió el LCR por capilaridad.

Recogida de cerebro

Después de la recogida de LCR, se realizó una perfusión con 7 veces el volumen total de sangre de ratón (aproximadamente 15 ml) de PBS enfriado con hielo (pH 7,4) mediante punción cardiaca antes de la recogida del cerebro. Se realizó una incisión en la línea media del cuero cabelludo del animal. Se extrajo el cerebro y se enjuagó con solución salina fría. Se colocó el cerebro en un tubo con tapa de rosca y se pesó. Se homogeneizaron las muestras de cerebro durante 2 min con 3 volúmenes (v/p) de PBS (pH 7,4) y luego se analizaron con CL-EM/EM. La concentración cerebral se corrigió con un factor de dilución de 4 de la siguiente manera:

Concentración cerebral = conc. de homogeneizado cerebral x 4, suponiendo que 1 g de tejido cerebral húmedo equivale a 1 ml.

Se almacenaron las muestras de plasma, cerebro y LCR a aproximadamente -80ºC hasta el análisis.

Preparación de muestras

Para muestras de plasma: se le añadieron a una alícuota de 20 μl de muestra 200 μl de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN, se agitó la mezcla en vórtex durante 2 min y se centrifugó a 12.000 rpm durante 5 min. Se inyectó 1 μl de sobrenadante para análisis mediante CL-EM/EM.

Para muestras de plasma diluidas: se le añadieron a una alícuota de 4 μl de muestra 16 μl de plasma blanco, bien mezclado, al que se le añadieron 200 μl de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN.

Para muestras de cerebro: se homogeneizó el tejido cerebral durante 2 min con 3 volúmenes (v/p) de PBS. Se le añadieron a una alícuota de 20 μl de muestra 200 μl de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN, se agitó la mezcla en vórtex durante 2 min y se centrifugó a 12000 rpm durante 5 min. Se inyectó 1 μl de sobrenadante para análisis mediante CL-EM/EM.

Para muestras de LCR: a la muestra de LCR se le añadió un volumen correspondiente de 20 veces de IS (diclofenaco, 200 ng/ml) en ACN, se agitó la mezcla en vórtex durante 2 min. Se inyectaron 3 μl de sobrenadante para análisis mediante CL-EM/EM.

Se calcularon los valores de Tmáx, T1/2, AUC y logBB utilizando métodos convencionales.

Resultados

N.º de comp.	Ki hQC pH 6 [nM]	Ki hQC pH 8 [nM]	Órgano	Tmáx [HH:Min:Seg]	T1/2 [HH:Min:Seg]	AUC CEREBRO	logBB
1	2,905	3,5805	Cerebro LCR	02:15:46 02:01:54	01:34:06 01:24:30	158,11	-0,9363
2	8,5	6,5399	Cerebro LCR	00:54:20 00:40:08	01:30:57 00:45:23	73,024	-1,1517
3	5,0304	5,0169	LCR Cerebro	01:02:04 01:38:26	02:00:00 01:47:16	185,66	-1,0428

N.º de comp.	Ki hQC pH 6 [nM]	Ki hQC pH 8 [nM]	Órgano	Tmáx [HH:Min:Seg]	T1/2 [HH:Min:Seg]	AUC CEREBRO	logBB
4	12,58	17,823					
5	21,266	19,192	Cerebro LCR	02:18:42 01:23:23	01:36:08 02:32:11	139,15	-1,0928
6	6,207	6,7076	Cerebro LCR	01:59:24 01:36:49	03:33:37 03:19:45	195,11	-1,0431
7	9,8306	10,871	LCR Cerebro	00:57:56 01:29:37	03:38:34 03:03:49	209,76	-0,9439
8	25,952	30,934	Cerebro LCR	01:55:19 01:05:21	01:58:50 02:20:02	107,12	-0,9993
10	8,9503	8,9859	Cerebro LCR	02:01:10 01:37:26	02:04:04 02:26:52	116,73	-1,1234
11	3,3447	5,54	LCR Cerebro	00:48:12 01:47:27	02:24:52 02:27:02	164,34	-0,9451
12	13,1	15,4	Cerebro LCR	01:31:05 01:28:36	02:24:32 02:28:03	87,749	-1,1821
13	13,094	24,503					
14	22,516	31,563					
15	22,689	36,412					
16	15,955	22,111					
17	6,6648	8,29					
18	2,6882	2,9232	LCR Cerebro	00:30:27 00:59:37	01:02:22 02:53:43	39,888	-1,2913
19	2,4869	2,5297	LCR Cerebro	01:35:58 02:04:21	02:38:15 01:26:12	33,255	-1,2208
20	4,5258	5,2928					
21	10,39	16,668	Cerebro LCR	02:32:52 01:31:27	01:45:57 05:11:55	41,783	-1,208
22	20,445	15,111					
23	5,1497	7,8928					
24	11,421	15,542					
25	9,2351	11,285					
26	13,56	14,325					
27	15,4	44,3					
28	23,8	14,9					
29	29,7	29,136					
30	12,033	12,217					

Métodos analíticos

HPLC

Método [A]: El sistema analítico de HPLC consistió en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que utiliza una columna analítica LUNA® RP 18 (5 μm), (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm) y un detector de red de diodos (DAD) con λ = 214 nm como la longitud de onda de notificación. Se analizaron los compuestos usando un gradiente a una velocidad de flujo de 1 ml/min; mediante el cual el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, conteniendo ambos ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v) aplicando el siguiente gradiente :: 0 min-5 min → 5% de (A), 5 min-17 min → 5-15% de (A), 15 min-27 min → 15-95% de (A), 27 min-30 min → 95% de (A), Método [B]: 0 min-15 min → 5-60% de (A), 15 min-20 min → 60-95% de (A), 20 min-23 min → 95% de (A), Método [C]: 0 min-20 min → 5-60% de (A), 20 min-25 min → 60-95% de (A). 25 min-30 min → 95% de (A).

Método [B]: el sistema analítico de HPLC consistió en un aparato Agilent MSD 1100 que utiliza una columna analítica Waters SunFire RP 18 (2,5 μm) (longitud: 50 mm, diámetro: 2,1 mm) y un detector de red de diodos (DAD) con λ = 254 nm como la longitud de onda de notificación. Se analizaron los compuestos usando un gradiente a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min; mediante el cual el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua y el eluyente (C) ácido fórmico al 2% en acetonitrilo aplicando el siguiente gradiente:

Tiempo min	% de disolvente B	% de disolvente C
0	90	5
2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

Las purezas de todos los compuestos notificados se determinaron mediante el porcentaje del área de pico a 214 nm.

Espectrometría de masas, espectroscopía de RMN:

Se obtuvieron los espectros de masas de ESI con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de ionización positiva.

Se registraron los espectros de ^{1}H-RMN (500 MHz) en un aparato BRUKER AC 500. El disolvente era DMSO-D_6, a menos que se especifique de otro modo. Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han designado de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete) y s a (señal amplia).

Espectrometría de masas MALDI-TOF

Se llevó a cabo la espectrometría de masas por ionización/desorción láser asistida por matriz utilizando el sistema Hewlett-Packard G2025 LD-TOF con un analizador de tiempo de vuelo lineal. El instrumento estaba equipado con un láser de nitrógeno de 337 nm, una fuente de aceleración de potencial (5 kV) y un tubo de vuelo de 1,0 m. El funcionamiento del detector fue en el modo de ion positivo y se registran y filtran las señales usando el osciloscopio de almacenamiento digital LeCroy 9350M conectado a un ordenador personal. Se mezclaron muestras (5 μl) con volúmenes iguales de la disolución de matriz. Para la disolución de matriz se usó DHAP/DAHC, preparado disolviendo 30 mg de 2',6'-dihidroxiacetofenona (Aldrich) y 44 mg de hidrogenocitrato de diamonio (Fluka) en 1 ml de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua (1/1, v/v). Se transfirió un pequeño volumen (≈ 1 μl) de la mezcla de matriz-analito a una punta de sonda y se evaporó inmediatamente en una cámara de vacío (accesorio de preparación de muestras Hewlett-Packard G2024A) para garantizar una cristalización de la muestra rápida y homogénea.

Para pruebas a largo plazo de ciclación de Glu^1, se incubaron péptidos derivados de Aβ en 100 μl de tampón acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón Bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30ºC. Se aplicaron los péptidos en concentraciones de [Aβ(3-11)a] 0,5 mM o [Aβ(3-21)a] 0,15 mM, y se añadieron 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de Aβ(3-21)a, los ensayos contenían DMSO al 1%. En diferentes momentos, se retiran muestras del tubo de ensayo, se extraen péptidos usando puntas ZipTip (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con una disolución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos no contienen QC ni enzimas desactivadas por calor. Para los estudios de inhibidores, la composición de la muestra fue la misma que la descrita anteriormente, con excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de la invención).

Los compuestos y las combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejores propiedades de formulación y estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, están más biodisponibles, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de los mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

En la totalidad de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra 'comprenden' y variaciones como 'comprende' y 'que comprende' implican la inclusión de un número entero, una etapa, un grupo de números enteros o grupo de etapas establecido pero sin excluir ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

La invención abarca todas las combinaciones de grupos preferidos y más preferidos y realizaciones de grupos mencionados anteriormente.

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
CDI	N,N-carbonil di-imidazol
$(DHQ)_2PHAL$	1,4-ftalazindiil diéter de hidroquinina
DAD	detector de red de diodos
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DHAP/DAHC	fosfato de dihidroxiacetona/dihidro-5-azacitidina
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-di-isopropiletilamina
DMS	sulfato de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiamino-N,N,N',N'-tetraacético
EtOH	etanol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
KOtBu	t-butóxido de potasio
LD-TOF	espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción láser
MeI	yoduro de metilo
SRA	espectrometría de masas
NaOAc	acetato de sodio
n-BuLi	n-butil-litio
RMN	resonancia magnética nuclear
PTSA	ácido p-toluenosulfónico
PPh_3	trifenilfosfina
$(PPh_3)_4Pd$	tetrakis(trifenilfosfina)paladio
PPh_3CH_3Br	metilbromuro de trifenilfosfonio
TBDMSCl	cloruro de *terc*-butilmetilsililo
t-BuoCl	hipoclorito de t-butilo
TEA	trietilamina

TBAHS	hidrogenosulfato de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
TPP	trifenilfosfina

Lista de secuencias

<110> Probiodrug AG

<120> Inhibidores novedosos

<130> PBD122WO

<150> Documento 61/790.604

<151> 15-03-2013

<160> 20

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

```
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1               5                   10                  15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
            20                  25                  30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
        35                  40
```

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

```
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1               5                   10                  15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
            20                  25                  30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
        35                  40
```

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 4

<211> 38

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val
35

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> AMIDACIÓN

<400> 5

Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

Gln Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 7

Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

<210> 8

<211> 97

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 8

Gln Pro Lys Val Pro Glu Trp Val Asn Thr Pro Ser Thr Cys Cys Leu
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Glu Lys Val Leu Pro Arg Arg Leu Val Val Gly Tyr Arg
20 25 30

Lys Ala Leu Asn Cys His Leu Pro Ala Ile Ile Phe Val Thr Lys Arg
35 40 45

Asn Arg Glu Val Cys Thr Asn Pro Asn Asp Asp Trp Val Gln Glu Tyr
50 55 60

Ile Lys Asp Pro Asn Leu Pro Leu Leu Pro Thr Arg Asn Leu Ser Thr
65 70 75 80

Val Lys Ile Ile Thr Ala Lys Asn Gly Gln Pro Gln Leu Leu Asn Ser
85 90 95

Gln

<210> 9

<211> 76

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

Gln Pro Asp Ser Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys Cys Phe Asn Val Ile
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Pro Ile Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ile Thr
20 25 30

Asn Ile Gln Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gly
35 40 45

Lys Glu Val Cys Ala Asp Pro Lys Glu Arg Trp Val Arg Asp Ser Met
50 55 60

Lys His Leu Asp Gln Ile Phe Gln Asn Leu Lys Pro
65 70 75

<210> 10

<211> 76

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 10

Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys Cys Tyr Asn Phe Thr
1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr
20 25 30

Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met
50 55 60

Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr
65 70 75

<210> 11

<211> 68

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

Gln Val Gly Thr Asn Lys Glu Leu Cys Cys Leu Val Tyr Thr Ser Trp
1 5 10 15

Gln Ile Pro Gln Lys Phe Ile Val Asp Tyr Ser Glu Thr Ser Pro Gln
20 25 30

Cys Pro Lys Pro Gly Val Ile Leu Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Ile
35 40 45

Cys Ala Asp Pro Asn Lys Lys Trp Val Gln Lys Tyr Ile Ser Asp Leu
50 55 60

Lys Leu Asn Ala
65

<210> 12

<211> 373

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

```
Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr
1               5                   10                  15

Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala
            20                  25                  30

Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu
        35                  40                  45

Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His
    50                  55                  60

Leu Asp Arg Gln Ala Ala Ala Leu Thr Arg Asn Gly Gly Thr Phe Glu
65                  70                  75                  80

Lys Gln Ile Gly Glu Val Lys Pro Arg Thr Thr Pro Ala Ala Gly Gly
                85                  90                  95

Met Asp Glu Ser Val Val Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Glu Ser Ser
            100                 105                 110

Ser Leu Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gln Glu Ala Gln Arg Ala Leu Gly
        115                 120                 125

Thr Ser Pro Glu Leu Pro Thr Gly Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Arg
    130                 135                 140

Leu Pro Pro Thr Pro Lys Ala Gln Asp Gly Gly Pro Val Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Leu Phe Arg Val Pro Pro Val Ser Thr Ala Ala Thr Trp Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Ala Pro His Gln Pro Gly Pro Ser Leu Trp Ala Glu Ala Lys Thr Ser
            180                 185                 190

Glu Ala Pro Ser Thr Gln Asp Pro Ser Thr Gln Ala Ser Thr Ala Ser
        195                 200                 205
```

Ser Pro Ala Pro Glu Glu Asn Ala Pro Ser Glu Gly Gln Arg Val Trp
210 215 220

Gly Gln Gly Gln Ser Pro Arg Pro Glu Asn Ser Leu Glu Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Gly Pro Val Pro Ala His Thr Asp Ala Phe Gln Asp Trp Gly Pro
245 250 255

Gly Ser Met Ala His Val Ser Val Val Pro Val Ser Ser Glu Gly Thr
260 265 270

Pro Ser Arg Glu Pro Val Ala Ser Gly Ser Trp Thr Pro Lys Ala Glu
275 280 285

Glu Pro Ile His Ala Thr Met Asp Pro Gln Arg Leu Gly Val Leu Ile
290 295 300

Thr Pro Val Pro Asp Ala Gln Ala Ala Thr Arg Arg Gln Ala Val Gly
305 310 315 320

Leu Leu Ala Phe Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Gly Val Ala Met Phe
325 330 335

Thr Tyr Gln Ser Leu Gln Gly Cys Pro Arg Lys Met Ala Gly Glu Met
340 345 350

Ala Glu Gly Leu Arg Tyr Ile Pro Arg Ser Cys Gly Ser Asn Ser Tyr
355 360 365

Val Leu Val Pro Val
370

<210> 13

<211> 76

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

Gln Pro Val Gly Ile Asn Thr Ser Thr Thr Cys Cys Tyr Arg Phe Ile
1 5 10 15

Asn Lys Lys Ile Pro Lys Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Arg Arg Thr Thr
20 25 30

Ser Ser His Cys Pro Arg Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Asp
35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Thr Gln Lys Trp Val Gln Asp Phe Met
50 55 60

Lys His Leu Asp Lys Lys Thr Gln Thr Pro Lys Leu
65 70 75

<210> 14

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

Gln Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
1 5 10 15

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
20 25 30

Leu

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 15

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
1 5 10

<210> 16

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 16

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser
1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
20 25 30

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 17

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser
1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
20 25 30

<210> 18

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 18

```
Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala
1               5                   10                  15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Ser Arg Thr Val Lys Lys Asn Ile Ile Glu
            20                  25                  30

Glu Asn
```

<210> 19

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 19

```
Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala
1               5                   10                  15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Phe Asn Leu Phe Leu Asn Ser Gln Glu Lys
            20                  25                  30

His Tyr
```

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

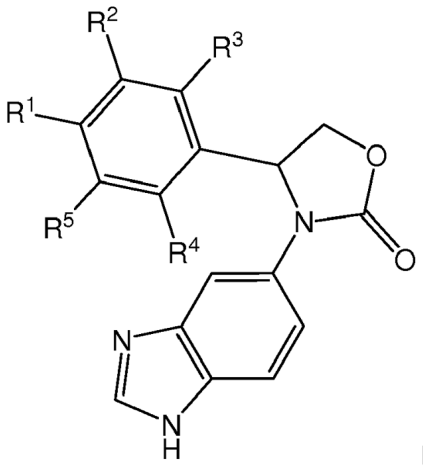
<223> Péptido sintético

<400> 20

```
Gln Tyr Asn Ala Asp
1               5
```

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula I:



Fórmula I

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo, en la que:

R^1 representa alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno o CN;

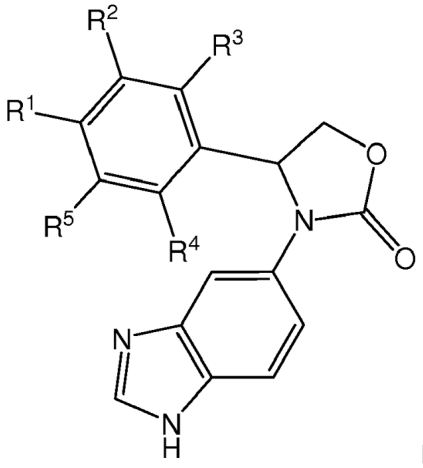
R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o halógeno;

en la que al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es halógeno o CN;

y

en la que los grupos alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo anteriores están sustituidos por dos flúor.

2. Compuesto de la reivindicación 1 según la fórmula I:



Fórmula I

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

R^1 representa alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, flúor o CN;

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o flúor;

en la que al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^5 es flúor o CN;

y

en la que los grupos alquilo, -O-alquilo, heterociclilo o cicloalquilo anteriores están sustituidos por dos flúor.

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 representa -O-alquilo C_{2-6} sustituido por dos flúor.

4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^1 representa pirrolidinilo sustituido por dos flúor.

5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^1 representa ciclohexilo sustituido por dos flúor.

6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^1 representa -alquilo C_{2-6} sustituido por dos flúor.

7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona de difluoropropoxilo tal como 2,2-difluoropropoxilo o 3,3-difluoropropoxilo; difluorobutoxilo tal como 3,3-difluorobutoxilo; difluoropirrolidinilo, tal como 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, difluorociclohexilo, tal como 4,4-difluorociclohexilo, y difluorobutilo tal como 3,3-difluorobutilo.

8. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^2 y R^5 son halógeno tal como flúor y R^3 y R^4 son hidrógeno;

o

en el que R^2 es halógeno tal como flúor y R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno;

o

en el que R^3 y R^4 son halógeno tal como flúor y R^2 y R^5 son hidrógeno;

o

en el que R^3 es halógeno tal como flúor y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno;

o

en el que R^2 y R^3 son halógeno, tal como flúor, y R^4 y R^5 son hidrógeno;

o

en el que R^2 es CN y R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno;

o

en el que R^3 es CN y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno

9. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

1 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-2,3-difluorofenil)-oxazolidin-2-ona

2 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

3 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

5 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

6 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

7 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

8 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

10 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

11 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

12 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

13 S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-3,5-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

14 (S)-5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-2-(2,2-difluoropropoxi)benzonitrilo

15 (S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-5-(2,2-difluoropropoxi)benzonitrilo

17 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2,6-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

18 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)-oxazolidin-2-ona

19 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,3-difluorofenil)-oxazolidin-2-ona

20 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

21 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

23 (S)-2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzonitrilo

24 (S)-5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxooxazolidin-4-il)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzonitrilo

25 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

26 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(4,4-difluorociclohexil)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

28 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona

29 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

30 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluorobutil)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

10. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros, en el que el compuesto de fórmula I es (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(2,2-difluoropropoxi)-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona.

11. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros, en el que el compuesto de fórmula I es (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(4-(3,3-difluoropropoxi)-2,3-difluorofenil)oxazolidin-2-ona.

12. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso como medicamento.

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis de beta-amiloides, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

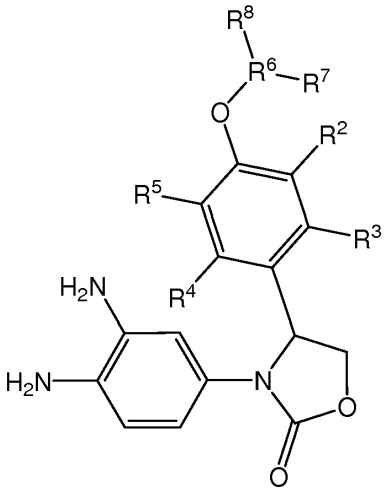
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13 ó 14, que comprende adicionalmente al menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de inhibidores de enzimas similares a DP IV o DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en Antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), Campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zolliger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, estados psicóticos patogénicos, esquizofrenia, esterilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, alteración de las respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración de la ingesta de alimentos, alteración de sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo energético, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de líquidos corporales, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-

Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en el síndrome de Down, enfermedad de Huntington, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II):



(II)

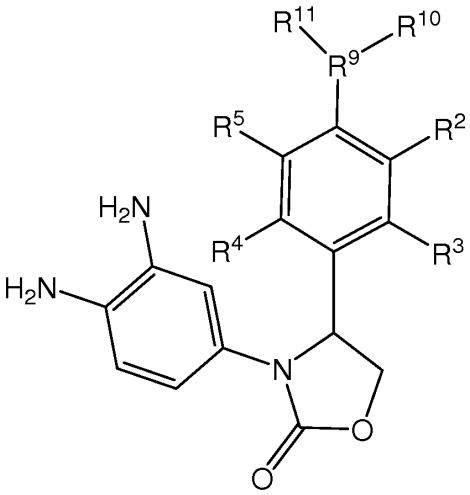
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con acetato de formamidina en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo,

en el que

R^2, R^3, R^4 y R^5 y son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I); R^6 es alquilo y R^7 y R^8 son flúor;

o

(b) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (III):



(III)

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con acetato de formamidina en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo,

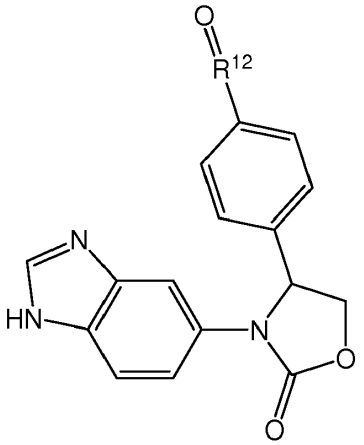
en el que

R^2, R^3, R^4 y R^5 y son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y R^9 es

cicloalquilo o heterociclilo y R^{10} y R^{11} son flúor;

o

(c) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (IV):



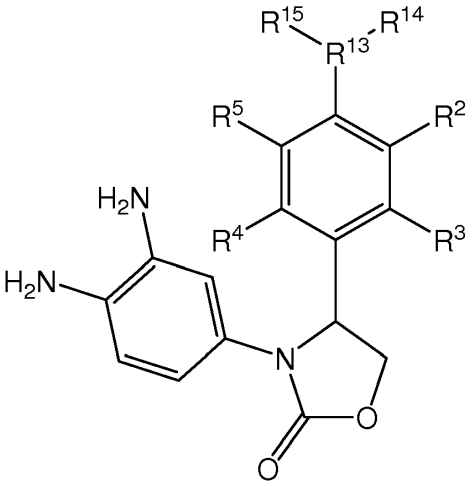
(IV)

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente típico tal como trifluoruro de dietilaminoazufre empleado en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano;

en el que R^{12} es cicloalquilo;

o

(d) preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (V):



(V)

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con acetato de formamidina en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo;

en el que

R^1, R^2 y R^4 son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), R^{13} es alquilo y R^{14} y R^{15} son flúor.