

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0617202-4 A2**

(22) Data de Depósito: 27/09/2006
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/5377 2006.01
A61P 7/02 2006.01

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O CONTROLE DE MICROANGIOPATIAS**

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2005 DE 10 2005 048 824.2

(73) Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG

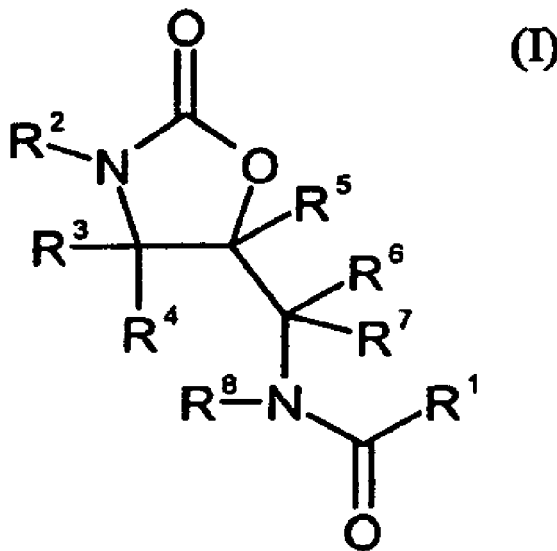
(72) Inventor(es): EILISABETH PERZBORN, FRANK
MISSELWITZ

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009373 de 27/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042146de 19/04/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O CONTROLE DE MICROANGIOPATIAS. A presente invenção refere-se ao uso de inibidores seletivos do fator Xa, particularmente, de oxazolidinonas da fórmula (I), para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias, bem como seu uso para produção de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O CONTROLE DE MICROANGIOPATIAS"**.

A presente invenção refere-se ao uso de inibidores de fator Xa seletivos, particularmente, de oxazolidinonas da fórmula (I), para tratamento
5 e/ou profilaxia de microangiopatias, bem como seu uso para produção de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias.

Oxazolidinonas da fórmula (I) são conhecidas do documento WO 01/047919 e agem, particularmente, como inibidores seletivos do fator de coagulação Xa e como anticoagulantes.

10 Oxazolidinonas da fórmula (I) são inibidores seletivos do fator Xa e inibem especificamente apenas FXa. Um efeito antitrombótico de inibidores do fator Xa pôde ser comprovado em numerosos modelos animais (compare U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C.K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and
15 arteriovenous thrombosis, European Journal of Pharmacology 2000, 395. 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 799; K; Ruef, HA. Katus, New
20 atithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 781, MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, Thrombosis Research 2002, 106, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, J. Current Opinion in Drug Discovery & Development 2004, 7, 460-469), bem como em estudos clínicos
25 em pacientes (The Ephesus Study, Blood 2000, 96, 490a; The Penthifra Study, Blood 2000, 96, 490a; The Pentamaks Study, Blood 2000, 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, Blood 2000, 96, 491a). Por esse motivo, os inibidores de fator Xa podem ser usados, de preferência, em medicamentos para profilaxia e/ou tratamento de doenças tromboembólicas. Inibidores
30 de fator Xa seletivos apresentam uma janela terapêutica ampla. Em numerosos testes experimentais em animais pôde ser mostrado que os inibidores de FXa apresentam um efeito antitrombótico em modelos de trombose, sem agir,

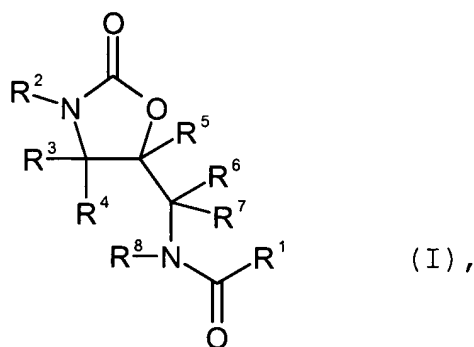
ou agir apenas ligeiramente, de modo prolongador sobre os tempos de sangramento (comp. RJ Leadly, Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale, Curr Top Med Chem 2001; 1, 151-159). Portanto, não é necessária uma dosagem individual na anticoagulação com inibidores de FXa seletivos.

Microangiopatias são um quadro de doença causado por estenose e trombose de vasos pequenos e microvasos. Uma causa frequente de microangiopatias são microtrombos embolizantes de vasos proximais, danificações de endotélio com ativação excessiva de trombócitos e da coagulação. Desse modo, defeitos do endotélio representam um substrato patofisiológico decisivo na patogênese da microangiopatia. O revestimento endotelial intacto, normal, dos vasos sanguíneos é atrombogênico. Devido a ferimentos, as propriedades trombogênicas do endotélio passam a ter primazia. Trombos formados levam à hemólise microangiopática, à oclusão de pequenos vasos e à isquemia de órgãos.

Foi descoberto, agora, surpreendentemente, que inibidores seletivos de fator Xa, particularmente, oxazolidinonas da fórmula (I), também são apropriados para tratamento e prevenção de microangiopatias.

O objeto da presente invenção é o uso de inibidores seletivos de fator Xa para produção de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias.

Um objeto da presente invenção é, particularmente, o uso de compostos da fórmula (I)



na qual:

R¹ representa tiofeno (tienila), opcionalmente, benzocondensa-

do, que, opcionalmente, pode estar mono- ou polissubstituído;

R^2 representa qualquer radical orgânico;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou representam (C_1 - C_6)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais, para produção de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias.

Nesse caso, é preferido o uso de compostos da fórmula geral (I), na qual

R^1 representa tiofeno (tienila), opcionalmente, benzocondensado, que, opcionalmente, pode estar mono- ou polissubstituído por um radical do grupo de halogênio; ciano; nitro; amino, aminometila; (C_1 - C_8)-alquila, que, por sua vez pode estar opcionalmente mono- ou polissubstituída por halogênio; (C_3 - C_7)-cicloalquila; (C_1 - C_8)-alcóxi; imidazolinila; $C=(NH)NH_2$; carba-
moila; e mono- e di-(C_1 - C_4)-alquil-aminocarbonila,

R^2 representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

sendo que:

o radical "A" representa (C_6 - C_{14})-arila, de preferência, (C_6 - C_{10})-arila, particularmente representa fenila ou naftila, de modo especialmente preferido, representa fenila;

o radical "B" representa um heterociclo de 5 ou 6 membros, que contém até 3 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero, particularmente, até 2 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero, da série S, N, NO (N-óxido) e O;

o radical "D" representa um heterociclo de 4 a 9 membros, satu-

rado ou parcialmente insaturado, mono- ou bicíclico, opcionalmente, benzo-condensado, que contém até três heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) e O;

o radical "M" representa -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂,
 5 -CH₂-NH-, -OCH₂, CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- ou representa uma ligação covalente; sendo que:

os grupos "A", "B" e "D" definidos acima, podem estar em cada caso, opcionalmente mono- ou polissubstituídos com um radical do grupo halogênio; trifluormetila; oxo; ciano, nitro; carbamoila; piridila; (C₁-C₄)-alca-
 10 noila; (C₃-C₇)-cicloalcanoila; (C₆-C₁₄)-arilcarbonila; (C₅-C₁₀)-heteroarilcarbonila; (C₁-C₆)-alcanoilóxi-metilóxi; (C₁-C₄)-hidroxialquilcarbonila; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₆)-alquila e (C₃-C₇)-cicloalquila,

sendo que (C₁-C₆)-alquila e (C₃-C₇)-cicloalquila, por sua vez, po-
 15 dem estar opcionalmente substituídas por um radical do grupo ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, sendo que

v significa 0 ou 1 e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e significam, independen-
 20 temente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alcanoila, carbamoila, trifluormetila, fenila ou piridila, e/ou

R²⁷ e R²⁸ ou R²⁷ e R²⁹, junto com o átomo de nitrogênio ao qual
 estão ligados, formam um heterociclo de 5 a 7 membros, saturado ou parci-
 almente insaturado, com até três, de preferência, até dois, heteroátomos
 iguais ou diferentes do grupo N, O e S, e

R³⁰ e R³¹ são iguais ou diferentes e, significam, independen-
 25 temente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquilsulfonila, (C₁-C₄)-hidroxialquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, di-(C₁-C₄)-alquila-
 mino-(C₁-C₄)-alquila, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ ou -COR³³, sendo que

R³³ significa (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-alcóxi-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)
 30 -alcoxycarbonil-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, (C₁-C₄)-alcoxycarbonila, (C₁-C₄)-alcanoil-(C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, C₂-C₆-alquenila, (C₁-C₈)-alquila, que pode estar opcionalmente substituída por fenila ou acetila, (C₆-C₁₄)

-arila, (C₅-C₁₀)-heteroarila, trifluormetila, tetra-hidrofuranila ou butirolactona,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou representam (C₁-C₆)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

5 Nesse caso, também é preferido o uso de compostos da fórmula geral (I), na qual

R¹ representa tiofeno (tienila), particularmente, 2-tiofeno, que, opcionalmente, pode estar mono- ou polissubstituído por halogênio, de preferência, cloro ou bromo, amino, aminometila ou (C₁-C₈)-alquila, de preferência, metila, sendo que o radical (C₁-C₈)-alquila, por sua vez pode estar
10 opcionalmente mono- ou polissubstituído por halogênio, de preferência, flúor,

R² representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

15 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

20 D-M-B-,

sendo que:

o radical "A" representa (C₆-C₁₄)-arila, de preferência, (C₆-C₁₀)-arila, particularmente representa fenila ou naftila, de modo especialmente preferido, representa fenila;

25 o radical "B" representa um heterociclo de 5 ou 6 membros, que contém até 3 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero, particularmente, até 2 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero, da série S, N, NO (N-óxido) e O;

o radical "D" representa um heterociclo de 4 a 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, que contém até três heteroátomos e/ou
30 membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) e O;

o radical "M" representa -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂,

-CH₂-NH-, -OCH₂, CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, ou representa uma ligação covalente; sendo que:

os grupos "A", "B" e "D", definidos acima, podem estar em cada caso, opcionalmente mono- ou polissubstituídos com um radical do grupo
 5 halogênio; trifluormetila; oxo; ciano, nitro; carbamoila; piridila; (C₁-C₄)-alcanoila; (C₃-C₇)-cicloalcanoila; (C₆-C₁₄)-arilcarbonila; (C₅-C₁₀)-heteroarilcarbonila; (C₁-C₆)-alcanoilóxi-metilóxi; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₆)-alquila e (C₃-C₇)-cicloalquila,

sendo que (C₁-C₆)-alquila e (C₃-C₇)-cicloalquila, por sua vez, po-
 10 dem estar opcionalmente substituídas por um radical do grupo ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, sendo que

v significa 0 ou 1 e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e significam, independen-
 temente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou (C₃-C₇)-cicloalquila, e/ou

15 R²⁷ e R²⁸ ou R²⁷ e R²⁹, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo de 5 a 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, com até três, de preferência, até dois, heteroátomos iguais ou diferentes do grupo N, O e S, e

R³⁰ e R³¹ são iguais ou diferentes e, significam, independente-
 20 mente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquilsulfonila, (C₁-C₄)-hidroxialquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, di-(C₁-C₄)-alquilamino-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcanoila, (C₆-C₁₄)-arilcarbonila, (C₅-C₁₀)-heteroarilcarbonila, (C₁-C₄)-alquilaminocarbonila ou -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam
 25 hidrogênio ou representam (C₁-C₆)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Nesse caso, é particularmente preferido o uso de compostos da fórmula geral (I), na qual

R¹ representa tiofeno (tienila), particularmente, 2-tiofeno, que,
 30 opcionalmente, pode estar mono- ou polissubstituído por halogênio, de preferência, cloro ou bromo, ou (C₁-C₈)-alquila, de preferência, metila, sendo que o radical (C₁-C₈)-alquila, por sua vez pode estar opcionalmente mono-

ou polissubstituído por halogênio, de preferência, flúor,

R^2 representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

5 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

10 D-M-B-, sendo que:

o radical "A" representa fenila ou naftila, especialmente, representa fenila;

o radical "B" representa um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, que contém até 2 heteroátomos da série S, N, NO (N-óxido) e O;

15 o radical "D" representa um heterociclo de 5 ou 6 membros, saturado ou parcialmente insaturado, que contém até dois heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) e O;

o radical "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, ou representa uma ligação covalente; sendo que:

20 os grupos "A", "B" e "D", definidos acima, podem estar em cada caso, opcionalmente mono- ou polissubstituídos com um radical do grupo halogênio; trifluormetila; oxo; ciano; piridila; (C₁-C₃)-alcanoíla; (C₆-C₁₀)-aril-carbonila; (C₅-C₆)-heteroarilcarbonila; (C₁-C₃)-alcanoilóxi-metilóxi; -C (NR²⁷ R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-alquila; e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-exila,

sendo que (C₁-C₄)-alquila e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-exila, por sua vez, podem estar opcionalmente substituídos por um radical do grupo ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, sendo que

30 v significa 0 ou 1, de preferência, 0, e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e significam, independentemente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou então ciclopropila, ciclo-

pentila ou ciclo-exila, e/ou

R^{27} e R^{28} ou R^{27} e R^{29} , junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um heterociclo de 5 a 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, com até dois heteroátomos iguais ou diferentes do grupo N, O e S, e

R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e, significam, independentemente um do outro, hidrogênio, (C_1-C_4) -alquila, ciclopropila, ciclopentila, ciclo-exila, (C_1-C_4) -alquilsulfonila, (C_1-C_4) -hidroxialquila, (C_1-C_4) -aminoalquila, di- (C_1-C_4) -alquilamino- (C_1-C_4) -alquila, (C_1-C_3) -alcanoila, ou fenilcarbonila,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou representam (C_1-C_6) -alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Nesse caso, é especialmente preferido o uso de compostos da fórmula geral (I), na qual

R^1 representa 2-tiofeno, que, opcionalmente, pode estar substituído na posição 5 por um radical do grupo cloro, bromo, metila ou trifluormetila,

R^2 representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

sendo que:

o radical "A" representa fenila ou naftila, especialmente, representa fenila;

o radical "B" representa um heterociclo aromático de 5 ou 6 membros, que contém até 2 heteroátomos da série S, N, NO (N-óxido) e O;

o radical "D" representa um heterociclo de 5 ou 6 membros, sa-

- turado ou parcialmente insaturado, que contém um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, um outro heteroátomo e/ou membro de cadeia hetero da série S, SO, SO₂ e O; ou até dois heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂ e O,
- 5 o radical "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, ou representa uma ligação covalente; sendo que:
- os grupos "A", "B" e "D", definidos acima, podem estar em cada caso, opcionalmente mono- ou polissubstituídos com um radical do grupo halogênio; trifluormetila; oxo; ciano; piridila; (C₁-C₃)-alcanoíla; (C₆-C₁₀)-aril-
- 10 carbonila; (C₅-C₆)-heteroarilcarbonila; (C₁-C₃)-alcanoilóxi-metilóxi; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-alquila; e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-exila,
- sendo que (C₁-C₄)-alquila e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-exila, por sua vez, podem estar opcionalmente substituídos por um radical
- 15 do grupo ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, sendo que
- v significa 0 ou 1, de preferência, 0, e
- R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e significam, independentemente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou então ciclopropila, ciclo-
- 20 pentila ou ciclo-exila, e/ou
- R²⁷ e R²⁸ ou R²⁷ e R²⁹, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um heterociclo de 5 a 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, com até dois heteroátomos iguais ou diferentes do grupo N, O e S, e
- 25 R³⁰ e R³¹ são iguais ou diferentes e, significam, independentemente um do outro, hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, ciclopropila, ciclopentila, ciclo-exila, (C₁-C₄)-alquilsulfonila, (C₁-C₄)-hidroxialquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, di-(C₁-C₄)-alquilamino-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₃)-alcanoíla, ou fenilcarbonila,
- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam
- 30 hidrogênio ou representam (C₁-C₆)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Nesse caso, é destacadamente preferido o uso de compostos da

fórmula geral (I), na qual

R^1 representa 2-tiofeno, que está substituído na posição 5 por um radical do grupo cloro, bromo, metila ou trifluormetila,

R^2 representa D-A sendo que:

o radical "A" representa fenileno;

o radical "D" representa um heterociclo de 5 ou 6 membros, que está ligado com "A" através de um átomo de nitrogênio,

que na vizinhança imediata do átomo de nitrogênio de ligação possui um grupo carbonila e

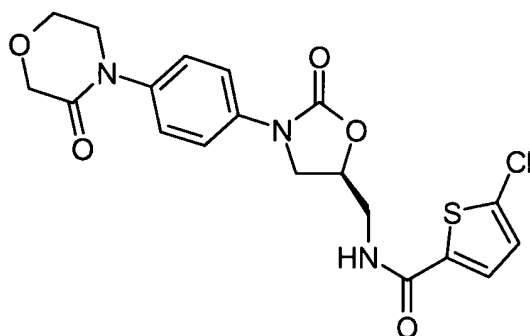
no qual um membro anelar de carbono pode estar substituído por um heteroátomo da série S, N e O; sendo que

o grupo "A", definido acima, na posição meta com relação à ligação com a oxazolidinona pode estar opcionalmente mono- ou dissustituído com um radical do grupo flúor, cloro, nitro, amino, trifluormetila, metila ou

ciano,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representam hidrogênio, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Também é destacadamente preferido, nesse caso, o uso do composto com a seguinte fórmula



20

bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Originalmente, as oxazolidinonas foram descritas, substancialmente, apenas como antibióticos, isoladamente também como inibidores de MAO e antagonistas de fibrinogênio (sumário: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9(5), 625), sendo que para o efeito antibacteriano parece ser essencial um pequeno grupo 5-[acil-aminometil] (de preferência, 5-[acetil-aminometila]).

25

Oxazolidinonas substituídas com arila e heteroarila, nas quais no átomo de N do anel de oxazolidinona pode estar ligado a um radical fenila mono- ou polissubstituído, e que na posição 5 do anel de oxazolidinona podem apresentar um radical de N-metil-2-tiofencarboxamida, bem como seu uso como substâncias de efeito antibacteriano são conhecidas dos documentos de patente U.S. US 5 929 248, US 5 801 246, US 5 756 732, US 5 654 435, US 5 654 428 ou US 5 565 571.

Além disso são conhecidas oxazolidinonas que contêm benza-
midina como intermediários sintéticos para a síntese de inibidores de fator
Xa ou antagonistas de fibrinogênio (WO 99/31092, EP 0 623 615).

Compostos utilizáveis de acordo com a invenção, doravante também designados como compostos de acordo com a invenção, são os compostos da fórmula (I) e seus sais, solvatos e solvatos dos sais, que compreendem os compostos abrangidos pela fórmula (I) das fórmulas citadas abaixo e seus sais, solvatos e solvatos dos sais, bem como os compostos abrangidos pela fórmula (I), doravante citados como exemplos de modalidade e seus sais, solvatos e solvatos dos sais, desde que, no caso dos compostos abrangidos pela fórmula (I), citados abaixo, já não se trate de sais, solvatos ou sais dos solvatos.

Na dependência de sua estrutura, os compostos de acordo com a invenção podem existir em formas estereoisoméricas (enantiômeros, diastereômeros). Por esse motivo, a invenção compreende o uso dos enantiômeros ou diastereômeros e suas respectivas misturas.

Uma vez que os compostos de acordo com a invenção podem se apresentar em suas formas tautoméricas, a presente invenção compreende o uso de todas as formas tautoméricas.

Como sais são preferidos no âmbito da presente invenção sais fisiologicamente compatíveis dos compostos de acordo com a invenção. Também estão compreendidos sais, que em si mesmos não são apropriados para aplicações farmacêuticas, mas podem ser usados, por exemplo, para o isolamento ou purificação dos compostos de acordo com a invenção.

Sais fisiologicamente compatíveis dos compostos de acordo com

a invenção compreendem sais de adição de ácido de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalindissulfônico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico e ácido benzoico.

Sais fisiologicamente compatíveis dos compostos de acordo com a invenção também compreendem sais de bases usuais, tais como, exemplificadamente e de preferência, sais de metais alcalinos (por exemplo, sais de sódio e potássio), sais alcalino-terrosos (por exemplo, sais de cálcio e magnésio) e sais de amônio, derivados de amoníaco ou aminas orgânicas, com 1 a 16 átomos de C, tais como, exemplificadamente e de preferência, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildi-isopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-exilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina e N-metilpiperidina.

Como solvatos são designados no âmbito da invenção as formas dos compostos de acordo com a invenção, que em estado sólido ou líquido formam um complexo por coordenação com moléculas de solvente. Hidratos são uma forma especial dos solvatos, nos quais a coordenação dá-se com água. Como solvatos são preferidos no âmbito da invenção os hidratos.

Além disso, a presente invenção também compreende o uso de profármacos dos compostos de acordo com a invenção. O termo "profármacos" compreende compostos, que em si mesmos podem ser biologicamente ativos ou inativos, mas, durante seu tempo de permanência no corpo são convertidos em compostos de acordo com a invenção (por exemplo, metabólica ou hidroliticamente).

No âmbito da presente invenção, os substituintes, desde que não especificado de outro modo, têm o seguinte significado:

Halogênio representa flúor, cloro, bromo e iodo. São referidos cloro ou flúor.

(C₁-C₈)-Alquila representa um radical alquila linear ou ramificado, com 1 a 8 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: metila, eti-

la, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila e n-hexila. Dessa definição derivam-se, analogamente, os grupos alquila correspondentes, com menos átomos de carbono, tal como, por exemplo, (C₁-C₆)-alquila e (C₁-C₄)-alquila. Em geral, vale que (C₁-C₄)-alquila é preferido.

- 5 Dessa definição, também se deriva o significado do componente correspondente de outros substituintes complexos, tais como, por exemplo, em alquilsulfonila, hidroxialquila, hidroxialquilcarbonila, alcóxi-alquila, alcoxi-carbonil-alquila, alcanoilalquila, aminoalquila ou alquilaminoalquila.

- 10 (C₃-C₇)-Cicloalquila representa um radical alquila cíclico, com 3 a 7 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-exila ou ciclo-heptila. Dessa definição derivam-se, analogamente, os grupos cicloalquila correspondentes, com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, C₃-C₆-cicloalquila. São preferidos ciclopropila, ciclopentila e ciclo-exila.

- 15 Dessa definição também se deriva o significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, cicloalcanoila.

- 20 (C₂-C₆)-alquenila representa um radical alquenila linear ou ramificado, com 2 a 6 átomos de carbono. Ele é, de preferência, um radical alquenila com 2 a 4 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: vinila, alila, isopropenila e n-but-2-en-1-ila.

- 25 (C₁-C₈)-alcóxi representa um radical alcóxi linear ou ramificado, com 1 a 8 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi e n-octóxi. Desse definição derivam-se, analogamente, os grupos alcóxi com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₆)-alcóxi e (C₁-C₄)-alcóxi. Em geral, vale que é preferido (C₁-C₄)-alcóxi.

- 30 Dessa definição também se deriva o significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tal como, por exemplo, alcóxi-alquila, alcoxicarbonil-alquila e alcoxicarbonila.

Mono- ou di-(C₁-C₄)-alquilaminocarbonila representa um grupo amino, que está ligado através de um grupo carbonila e que apresenta um

substituinte de alquila linear ou ramificado ou dois substituintes de alquila lineares ou ramificados, iguais ou diferentes com, em cada caso, 1 a 4 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino e N-t-butil-N-metilamino.

(C₁-C₆)-Alcanoíla representa um radical alquila linear ou ramificado, com 1 a 6 átomos de carbono, que na posição 1 contém um átomo de oxigênio duplamente ligado e está ligado através da posição 1. São citados, exemplificadamente: formila, acetila, propionila, n-butila, i-butila, pivaloíla, n-hexanoíla. Dessa definição derivam-se, analogamente, os grupos alcanoíla correspondentes, com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₅)-alcanoíla, (C₁-C₄)-alcanoíla e (C₁-C₃)-alcanoíla. Em geral, vale que é preferida (C₁-C₃)-alcanoíla.

Dessa definição também se deriva o significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, cicloalcanoíla e alcanoílalquila.

(C₃-C₇)-Cicloalcanoíla representa um radical cicloalquila, tal como definido acima, com 3 a 7 átomos de carbono, que está ligado através de um grupo carbonila.

(C₁-C₆)-Alcanoiloximetilóxi representa um radical alcanoiloximetilóxi linear ou ramificado, com 1 a 6 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: acetoximetilóxi, propionoximetilóxi, n-butiroximetilóxi, i-butiroximetilóxi, pivaloiloximetilóxi, n-hexanoiloximetilóxi. Dessa definição derivam-se, analogamente, os grupos alcanoiloximetilóxi correspondentes, com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₃)-alcanoiloximetilóxi. Em geral, vale que é preferido (C₁-C₃)-alcanoiloximetilóxi.

(C₆-C₁₄)-Arla representa um radical aromático, com 6 a 14 átomos de carbono. São citados, exemplificadamente: fenila, naftila, fenantrenila e antracenila. Dessa definição derivam-se, analogamente, os grupos arila correspondentes, com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₆-C₁₀)-arila. Em geral, vale que é preferido (C₆-C₁₀)-arila.

Dessa definição também se deriva o significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, arilcarbonila.

(C₅-C₁₀)-Heteroarila ou um heterociclo aromático, de 5 a 10 membros, com até 3 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, O, N e/ou NO (N-óxido) representa um heteroarômato mono- ou bicíclico, que está ligado através de um átomo de carbono anelar do heteroarômato, opcionalmente, também através de um átomo de nitrogênio anelar do heteroarômato. São citados, exemplificadamente: piridila, piridil-N-óxido, pirimidila, piridazinila, pirazinila, tienila, furila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila ou isoxazolila, indolizinila, indolila, benzo[b]tienila, benzo[b]furila, indazolila, quinolila, isoquinolila, naftiridinila, quinazolinila. Dessa definição derivam-se, analogamente, os heterociclos correspondentes, com tamanho de anel menor, tais como, por exemplo, heterociclos aromáticos de 5 ou 6 membros. Em geral, vale que são referidos heterociclos aromáticos de 5 ou 6 membros, tais como, por exemplo, piridila, piridil-N-óxido, pirimidila, piridazinila, furila e tienila.

Dessa definição também se deriva o significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tal como, por exemplo, (C₅-C₁₀)-heteroarilcarbonila.

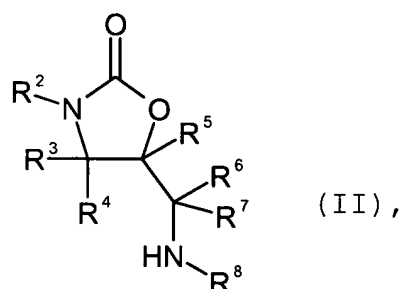
Um heterociclo de 3 a 9 membros mono- ou bicíclico, opcionalmente benzocondensado, saturado ou parcialmente insaturado, com até 3 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) e/ou O representa um heterociclo, que pode conter uma ou mais ligações duplas, que pode ser mono- ou bicíclico, no qual em dois átomos de carbono anelares, adjacentes, pode estar condensado um anel de benzeno, e que está ligado através de um átomo de carbono anelar ou um átomo de nitrogênio anelar. São citados, exemplificadamente: tetra-hidrofurila, pirrolidinila, pirrolinila, piperidinila, 1,2-di-hidropiridinila, 1,4-di-hidropiridinila, piperazinila, morfolinila, morfolinil-N-óxido, tiomorfolinila, azepinila, 1,4-diazepinila e ciclo-exila. São preferidos piperidinila, morfolinila e pirrolidinila.

Dessa definição derivam-se, analogamente, os ciclos correspon-

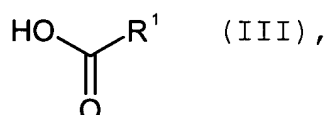
dentes, com tamanho anelar menor, tais como, por exemplo, o ciclo de 5 a 7 membros.

Os compostos da fórmula (I) podem ser produzidos, de acordo com uma alternativa de processo, reagindo-se

5 [A] compostos de fórmula geral (II)

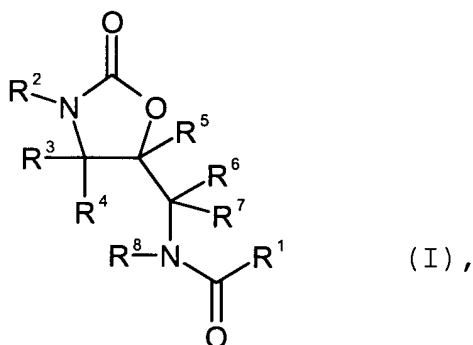


na qual os radicais R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados indicados acima, com ácidos carboxílicos da fórmula geral (III)



na qual

10 o radical R^1 tem o significado indicado acima, ou, então, com os halogenetos de ácido carboxílico correspondentes, de preferência, cloretos de ácido carboxílico, ou então com os anidridos simétricos ou mistos correspondentes dos ácidos carboxílicos definidos acima da fórmula geral (III), em solventes inertes, opcionalmente, na presença de um reagente de ativação ou conjugação e/ou uma base, para compostos da fórmula geral (I)



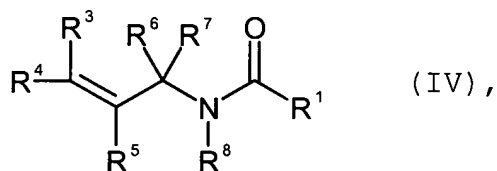
15 na qual

os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados

indicados acima,

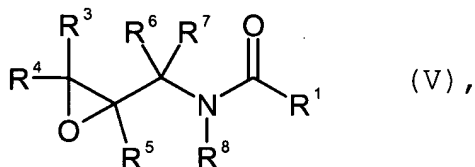
ou, então, de acordo com uma variante de processo,

[B] compostos da fórmula geral (IV)



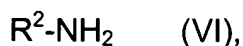
na qual

- 5 os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados indicados acima, são transformados com um agente de oxidação seletivo, em um solvente inerte, para o epóxido correspondente da fórmula geral (V)



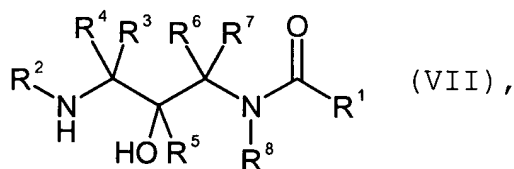
na qual

- os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados indicados acima, e por reação em um solvente inerte, opcionalmente, na presença de um catalisador, com uma amina da fórmula geral (VI)



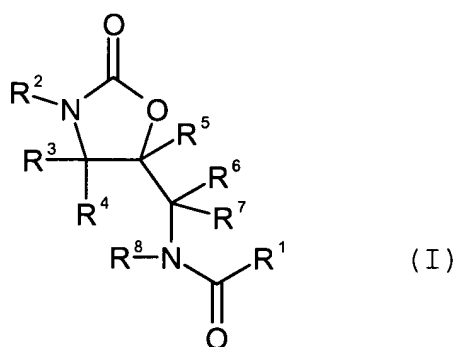
na qual

- o radical R^2 tem o significado indicado acima, primeiramente, são produzidos os compostos da fórmula geral (VII)



na qual

- os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados indicados acima, e subsequentemente, são ciclizados em um solvente inerte, na presença de fosgênio ou equivalentes de fosgênio, tais como, por exemplo, carbonildi-imidazol (CDI), para os compostos da fórmula geral (I)



na qual

os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados indicados acima,

sendo que, tanto para a alternativa de processo [A] como também para a alternativa de processo [B], para o caso de R^3 conter um radical de bicarbonato cíclico de 3 a 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, com um ou mais heteroátomos iguais ou diferentes do grupo N e S, pode seguir-se uma oxidação com um agente de oxidação seletivo para a sulfona, sulfóxido ou N-óxido correspondente, e/ou

sendo que, tanto para a alternativa de processo [A] como também para a alternativa de processo [B], para o caso de o composto produzido desse modo apresentar um grupo ciano na molécula, pode seguir-se uma amidinação desse grupo ciano com os métodos usuais, e/ou

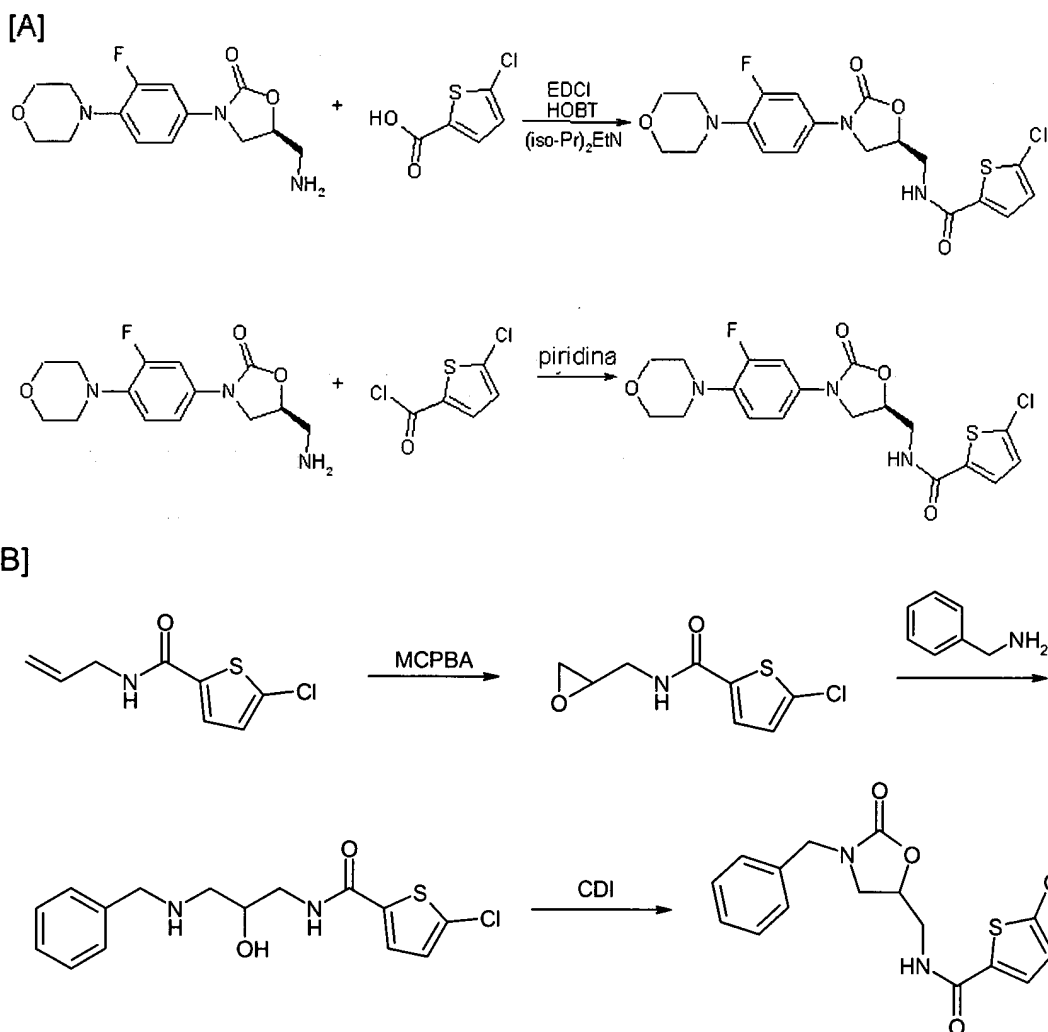
sendo que, tanto para a alternativa de processo [A] como também para a alternativa de processo [B], para o caso de o composto produzido desse modo apresentar um grupo de proteção BOC-amino na molécula, pode seguir-se uma dissociação desse grupo de proteção BOC-amino com os métodos usuais, e/ou

sendo que, tanto para a alternativa de processo [A] como também para a alternativa de processo [B], para o caso de o composto produzido desse modo apresentar um radical de anilina ou benzilamina na molécula, pode seguir-se uma reação desse grupo amino com diversos reagentes, tais como ácidos carboxílicos, anidridos de ácido carboxílico, cloretos de ácido carboxílico, isocianatos, cloretos de ácido sulfônico ou halogenetos de alquila para os derivados correspondentes, e/ou

sendo que, tanto para a alternativa de processo [A] como tam-

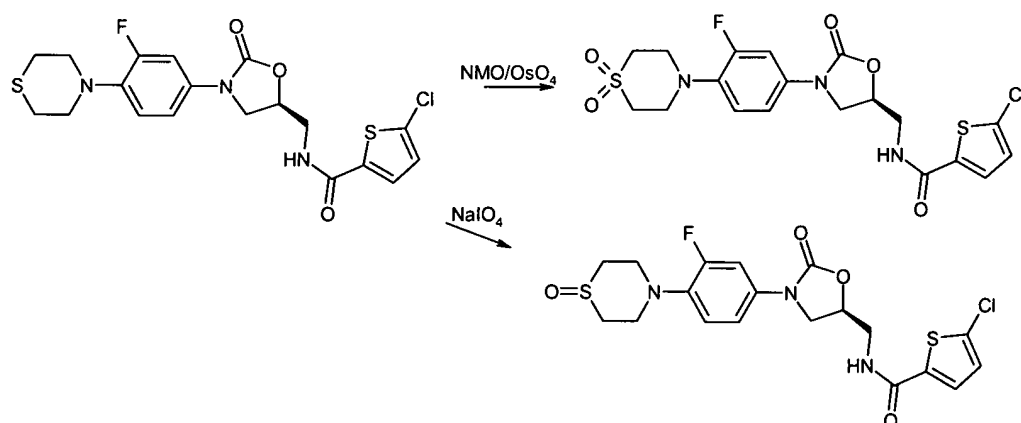
bém para a alternativa de processo [B], para o caso de o composto produzido desse modo apresentar um anel de fenila na molécula, pode seguir-se uma reação com ácido clorossulfônico e subsequente reação com aminas para as sulfonamidas correspondentes.

5 Os processos podem ser explicados exemplificadamente pelos seguintes esquemas de fórmula:



A etapa de oxidação, opcionalmente realizada, descrita acima, pode ser explicada exemplificadamente pelos seguintes esquemas de fórmula:

10 la:



Como solventes para os processos descritos acima, são apropriados, nesse caso, solventes orgânicos, que são inertes sob as condições de reação. Aos mesmos pertencem bicarbonatos de halogênio, tais como

5 diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetileno ou tricloroetileno, éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicoldimetílico ou éter dietilenglicoldimetílico, álcoois, tais como metanol, jetanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol ou terc-butanol, bicarbonatos, tais como benzeno, xileno, tolueno,

10 hexano ou ciclo-exano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrila, piridina, triamida de ácido hexametilfosfórico ou água.

Também é possível usar misturas de solventes dos solventes citados acima.

Como reagentes de ativação ou conjugação para os processos

15 descritos acima são apropriados, nesse caso, os reagentes normalmente usados para esse fim, por exemplo, N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodi-imida. HCl, N,N'-diciclo-exilcarbodi-imida, 1-hidróxi-1H-benzotriazol.H₂O e similar.

Como bases são apropriadas as bases inorgânicas ou orgânicas usuais. Às mesmas pertencem, de preferência, hidróxidos alcalinos, tais como,

20 por exemplo, hidróxido de sódio ou potássio, ou carbonatos alcalinos, tais como carbonato de sódio ou de potássio ou metanolato de sódio ou potássio ou etanolato de sódio ou potássio ou terc-butilato de potássio ou amidas, tais como amida de sódio, lítio-bis-(trimetilsilil)amida ou di-isopropilamida de lítio ou aminas, tais como trietilamina, di-isopropiletilamina, di-

25 isopropilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina ou piridina.

A base pode ser usada, nesse caso, em uma quantidade de 1 a

5 mols, de preferência, de 1 a 2 mols, com relação a 1 mol dos compostos da fórmula geral (II).

As reações dão-se, em geral, em um âmbito de temperatura de -78°C até a temperatura de refluxo, de preferência, no âmbito de 0°C até a temperatura de refluxo.

As reações podem ser realizadas à pressão normal, alta ou baixa (por exemplo, no âmbito de 50 a 500 KPa (0,5 a 5 bar)). Em geral, trabalha-se à pressão normal.

Como agentes de oxidação seletivos, apropriados, tanto para a produção dos epóxidos, como também para a oxidação opcionalmente realizada para sulfona, sulfóxido ou N-óxido, são de interesse, por exemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), metaperiodato de sódio, N-metilmorfolin-N-óxido (NMO), ácido monoperoxiftálico ou tetróxido de ósmio.

No que se refere à produção dos epóxidos, são usadas as condições de produção usuais para esse fim.

No que se refere às condições de processo mais detalhadas para a oxidação opcionalmente realizada para sulfona, sulfóxido ou N-óxido, pode-se fazer referência à seguinte literatura: M.R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680, bem como WO 97/10223.

Além disso, faz-se referência aos exemplos 14 a 16 apresentados na parte experimental.

A amidinação opcionalmente realizada, dá-se sob condições usuais. Para outros detalhes, pode-se fazer referência aos exemplos 31 a 35 e 140 a 147.

Os compostos das fórmulas (II), (III), (IV) e (VI) são em si conhecidos do técnica ou podem ser produzidos de acordo com métodos usuais. Para oxazolidinonas, particularmente, as 5-(aminometil)-2-oxo-oxazolidinas necessárias, comp. WO 98/01446; WO 93/23384; WO 97/03072; J.A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et. al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W.A. gregory et. al. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

Um composto da fórmula (I) a ser usado, de preferência, de acordo com a invenção é 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-

1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida, o composto do exemplo 44.

O conceito das microangiopatias no sentido da presente invenção compreende síndromes de oclusão, que se formam, sobretudo, na pele e em outros órgãos.

- 5 O conceito das microangiopatias compreende, ainda, as formas primárias das microangiopatias trombóticas (TMA), tais como a púrpura trombótica-trombocitopênica (TTP) e a síndrome hemolítica-urêmica (HUS). TTP está caracterizada pela ocorrência de coagulação intravascular, com formação de microtrombos em microvasos, que pode afetar todos os órgãos.
- 10 No caso de HUS, trata-se de um quadro de doença agudo, no qual ocorre a agregação de trombócitos, hemólise, formação de trombos na microcirculação e à falência múltipla dos órgãos consecutiva. O conceito da TMA compreende também formas secundárias, que ocorrem, particularmente, depois de infecções, ingestão de medicamentos (ciclosporina, mitomicina, metamilol, entre
- 15 outros), endocardite, colagenoses, malignomas, transplantes e na gravidez.

Além disso, também podem ser tratadas microangiopatias diabéticas (retinopatia diabética, glomerulopatia, distúrbios tróficos, gangrena diabética), bem como doenças oclusivas do fígado, vasculite cerebral, e microtromboses da placenta, e os repetidos abortos daí resultantes.

- 20 Um outro objeto da presente invenção é o uso de inibidores de fator Xa seletivos, para produção de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de síndromes de oclusão, particularmente, síndromes de oclusão formadas na pele e em outros órgãos, de formas primárias das microangiopatias trombóticas (TMA), particularmente, da púrpura trombótica-trombocitopênica (TTP) e da síndrome hemolítica-urêmica (HUS) de formas secundárias da TMA, particularmente, depois de infecções, ingestão de medicamentos, endocardite, colagenoses, malignomas, transplantes e formas secundárias da TMA que ocorrem na gravidez, de microangiopatias diabéticas, particularmente, retinopatia diabética, glomerulopatia, distúrbios tróficos e
- 25 gangrena diabética, de doenças oclusivas venosas do fígado, vasculite cerebral e microtromboses da placenta, bem como dos abortos repetidos daí resultantes.
- 30

Um outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos da presente invenção, para produção de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de síndromes de oclusão, particularmente, síndromes de oclusão que se formam na pele e em outros órgãos, de formas primárias das microangiopatias trombóticas (TMA), particularmente, da púrpura trombótica-trombocitopênica (TTP) e da síndrome hemolítica-urêmica (HUS), de formas secundárias da TMA, particularmente, depois de infecções, ingestão de medicamentos, endocardite, colagenoses, malignomas, transplantes e formas secundárias da TMA, que ocorrem na gravidez, de microangiopatias diabéticas, particularmente, retinopatia diabética, glomerulopatia, distúrbios tróficos e gangrena diabética, de doenças oclusivas venosas do fígado, vasculite cerebral e microtromboses da placenta, bem como dos abortos repetidos daí resultantes.

Na danificação progressiva, ocorrem, sobretudo em áreas hipoxêmicas, tais como retinopatias na retina, formações novas de vasos (angiogênese) e, desse modo, há sangramentos do cristalino e descolamentos da retina. A ativação provocada por tromboplastina de tecido (Fator Tissular; TF) da coagulação estimula a angiogênese. Nesse processo tomam parte diversas proteases (fator VIIa, TF-VIIa-Xa, trombina) e seus receptores, PAR1, PAR2 (receptores ativáveis por protease). Por inibição de fator Xa é inibida a formação de trombina e, desse modo, a ativação de PAR1, a outra geração de VIIa por trombina e, desse modo, por sua vez, a ativação mediada por TF-VIIa de PAR1 e PAR2, bem como a ativação de PAR2 por FXa. Portanto, os inibidores de FXa também são apropriados para reduzir ou impedir as erupções de capilares nocivas, que se formam nas microangiopatias.

Um outro objeto da presente invenção é o uso de inibidores de fator Xa seletivos para produção de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de erupções de capilares nocivas, que se formam nas microangiopatias.

Um outro objeto da presente invenção é um processo para controle de microangiopatias em pessoas e animais por administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de fator Xa seletivo, em combi-

nação com um adjuvante inerte, atóxico, farmacologicamente apropriado.

Um outro objeto da presente invenção é um processo para controle de erupções de capilares nocivas, que se formam em microangiopatias em pessoas e animais, por administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de fator Xa seletivo, em combinação com um adjuvante inerte, atóxico, farmacologicamente apropriado.

Um outro objeto da presente invenção é um processo para controle de erupções de capilares nocivas, que se formam em microangiopatias em pessoas e animais, por administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de acordo com a invenção ou de um medicamento, que contém pelo menos um composto de acordo com a invenção, em combinação com um adjuvante inerte, atóxico, farmacologicamente apropriado.

O uso de acordo com a invenção dos medicamentos a serem produzidos ou utilizados de acordo com a invenção contém pelo menos um composto, de acordo com a invenção, normalmente em conjunto com um ou mais adjuvantes inertes, atóxicos, farmacologicamente apropriados.

Os compostos de acordo com a invenção podem agir sistêmica e/ou localmente. Para esse fim, eles podem ser aplicados de modo apropriado, tal como, por exemplo, por via oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, retal, dermal, transdermal, conjuntival, ótica ou como implante ou stent.

Para essas vias de aplicação, os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados em formas de administração apropriadas.

Para a aplicação oral, as formas de aplicação que funcionam de acordo com o estado da técnica, que liberam de modo rápido e/ou modificado os compostos de acordo com a invenção, que contêm os compostos de acordo com a invenção em forma cristalina e/ou amorfa e/ou dissolvida, tais como comprimidos (comprimidos não revestidos ou revestidos, por exemplo, com revestimentos resistentes a suco gástrico ou que se dissolvem de modo retardado ou não solúveis, que controlam a liberação do composto de acordo com a invenção), comprimidos que se dissolvem rapidamente na cavidade bucal ou filmes/pastilhas, filmes/líofilizados, cápsulas (por exemplo, cáps-

sulas de gelatina dura ou mole), drágeas, granulados, péletes, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções.

A aplicação parenteral pode se dar sob supressão de uma etapa de resorção (por exemplo, por via intravenosa, intra-arterial, intracardial, 5 intraespinal ou intralombar) ou sob intercalação de uma resorção (por exemplo, intramuscular, subcutânea, intracutânea, percutânea ou intraperitoneal). Para a aplicação parenteral, são apropriadas como formas de aplicação, entre outros, preparações de injeção e infusão, na forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós estéreis.

10 Para as outras vias de aplicação, são apropriadas, por exemplo, formas de inalação (entre outros, inaladores de pó, nebulizadores), gotas, soluções ou sprays nasais, comprimidos a serem aplicados por via sublingual ou bucal, filmes/pastilhas ou cápsulas, supositórios, preparações óticas ou oculares, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, misturas de 15 agitação), suspensões lipófilas, unguentos, cremes, sistemas terapêuticos transdermais (por exemplo, emplastros), leite, pastas, espumas, pós de aspersão, implantes e stents.

É preferida a aplicação oral ou parenteral, particularmente, a aplicação oral.

20 Os compostos de acordo com a invenção podem ser transformados nas formas de aplicação descritas. Isso pode se dar de maneira conhecida por mistura com adjuvantes inertes, atóxicos, farmacologicamente apropriados. Nesses adjuvantes incluem-se, entre outros, veículos, por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (por exemplo, 25 polietilenoglicóis), emulsificantes e agentes de dispersão ou reticuladores (por exemplo, dodecilsulfato de sódio, oleato de polioxissorbitano), aglutinantes (por exemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo, albumina), estabilizadores (por exemplo, antioxidantes, tais como, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (por exemplo, pigmentos inorgânicos, tais como, por exemplo, óxidos de ferro) e corretores de sabor e/ou odor. 30

Em geral, mostrou-se vantajoso administrar, no caso de aplica-

ção parenteral, quantidades de cerca de 0,001 a 1 mg/kg, de preferência, cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para obtenção de resultados eficientes. No caso de aplicação oral, a dosagem perfaz cerca de 0,01 a 100 mg/kg, de preferência, cerca de 0,01 a 20 mg/kg, e, de modo especialmente preferido, 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

Apesar disso, pode ser opcionalmente necessário desviar-se das quantidades citadas, mais precisamente, na dependência de peso corporal, via de aplicação, reação individual em relação à substância ativa, tipo da preparação e tempo ou intervalo, no qual dá-se a aplicação. Desse modo, em alguns casos pode ser suficiente utilizar menos do que a quantidade mínima citada acima, enquanto em outros casos, o limite superior citado precisa ser excedido. No caso da aplicação de quantidades maiores, pode ser recomendável distribuí-las em diversas aplicações ao longo do dia.

Os exemplos de modalidade abaixo explicam a invenção. A invenção não está restrita aos exemplos.

Os dados percentuais nos testes e exemplos abaixo são percentuais em peso, desde que não indicado de outro modo; partes são partes em peso. Relações de solvente, relações de diluição e dados de concentração de soluções de líquido/líquido referem-se, em cada caso, ao volume, desde que não indicado de outro modo.

EXEMPLOS

A. Avaliação da eficácia fisiológica

Os compostos da fórmula (I) agem, particularmente, como inibidores seletivos do fator de coagulação do sangue Xa e não inibem, ou só a concentrações nitidamente mais altas também inibem outras serina proteases, tais como plasmina ou tripsina.

Como "seletivos" são designados os inibidores do fator de coagulação do sangue Xa, nos quais os valores de IC_{50} para a inibição do fator Xa são pelo menos 100 vezes menores em relação aos valores de IC_{50} para a inibição de outras serina proteases, particularmente, plasmina e tripsina, sendo que, no que se refere aos métodos de teste para a seletividade, é feita referência aos métodos de teste dos exemplos A.a.1) e A.a.2), descritos abaixo.

Propriedades farmacológicas vantajosas dos compostos utilizáveis de acordo com a invenção podem ser comprovados pelos seguintes métodos.

a) Descrição de teste (*in vitro*)

a.1) Medição da inibição do fator Xa

5 A atividade enzimática do fator Xa humano (FXa) é medida através da reação de um substrato cromogênico específico para o FXa. As determinações são realizadas tal como se segue em placas de microtítulo.

As substâncias de teste são dissolvidas em diferentes concentrações em DMSO e incubadas por 10 minutos com FXa humano (0,5 nmol/l, dissolvidos em 50 mmols/l de tampão tris [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], 150 mmols/l de NaCl, 0,1% de BSA (albumina de soro bovino), pH 8,3), a 25°C. Como controle serve DMSO puro. Subsequentemente, é adicionado o substrato cromogênico (250 μ mol/l de Pefachrome® FXa da empresa Pentapharm). As extinções das preparações de teste com substância de teste
10 são comparadas com preparações de controle, sem substância de teste e, daí, são calculados os valores de IC₅₀.

a.2) Determinação da seletividade

Para comprovação da inibição seletiva de FXa, as substâncias de teste são examinadas em relação à sua inibição de outras serina proteases humanas, tais como tripsina, plasmina. Para determinação da atividade enzimática de tripsina (500 mU/ml) e plasmina 3,2 nmols/l), essas enzimas
20 são incubadas por 10 minutos com substância de teste ou solvente em tampão tris (100 mmols/l, 20 mmols/l de CaCl₂, pH = 8,0). Subsequentemente, por adição dos substratos cromogênicos (Chromozim Trypsin® e Chromozym Plasmin®, da empresa Roche Diagnostics), é iniciada a reação enzimática e a extinção é determinada depois de 20 minutos, a 405 nm. Todas as determinações são realizadas a 37°C. As extinções das preparações de teste com substância de teste são comparadas com preparações de controle, sem substância de teste e, daí, são calculados os valores de IC₅₀.

30 a.3) Determinação do efeito anticoagulante

O efeito anticoagulante das substâncias de teste é determinado *in vitro* em plasma humano e de coelho. Para esse fim, sangue é coletado

sob uso de uma solução de citrato de sódio a 0,11 molar como amostra, em uma relação de mistura de citrato de sódio/sangue de 1/9. O sangue é bem misturado imediatamente depois da coleta e centrifugado por 10 minutos a cerca de 2500 g. A parte sobrenadante é removida por pipeta. O tempo de protrombina (PT, sinônimos: tempo de tromboplastina, Quick Test) é determinado na presença de concentrações variáveis de substância de teste ou do solvente correspondente, com um kit de teste corrente no comércio (Neoplastin® da empresa Boehringer Mannheim ou Hemoliance® RecombiPlastin Fa., da empresa Instrumentation Laboratory). Os compostos de teste são incubados por 3 minutos a 37°C com o plasma. Subsequentemente, por adição de tromboplastina é provocada a coagulação e determinado o momento do início da coagulação. É determinada a concentração de substância de teste que causa uma duplicação do tempo de protrombina.

b) Determinação do efeito antitrombótico (*in vivo*)

b.1) Modelo de desvio [desvio] arteriovenoso (ratos)

Ratos machos em jejum (linhagem: HSD CPB:WU), com um peso de 200-250 g, são anestesiados com uma solução de Rompun/Ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). A formação de trombo é iniciada em um desvio arteriovenoso, com base no método descrito por Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para esse fim, a *Vena jugularis* esquerda e a *Arteria carotis* direita são expostas. Um desvio extracorporeal é colocado entre os dois vasos por meio de um tubo flexível de polietileno (PE 60), com comprimento de 10 cm. Esse tubo flexível de polietileno é incorporado no centro em um outro tubo flexível de polietileno (PE 160) com comprimento de 3 cm, que para formação de uma superfície trombogênica, continha um fio de náilon asperizado e formado para uma alça. A circulação extracorporeal é mantida por 15 minutos. Depois, o desvio é retirado e o fio de náilon com o trombo é imediatamente pesado. O peso vazio do fio de náilon tinha sido determinado antes do início do teste. As substâncias de teste foram administradas aos animais despertos, antes da aplicação da circulação extracorporeal, ou por via intravenosa, através da veia caudal, ou por via oral, por meio de sonda gástrica. Os resultados obtidos, desse modo, são mostrados na tabela 1:

Tabela 1: Efeito antitrombótico no modelo de desvio arteriovenoso (rato), após administração oral ou intravenosa

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

b.2) Modelo de desvio [desvio] arteriovenoso (coelhos)

Ratos/coelhos machos em jejum (linhagem: HSD CPB:WUEsd:

- 5 NZW), com um peso de 200-250 g, são anestesiados por administração intramuscular com uma solução de Rompun/Ketavet (125 mg/kg/5040 mg/kg). A formação de trombo é iniciada em um desvio arteriovenoso, com base no método descrito por Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. [*Semin. Thromb. Hemost.* (1994/1996), 11322, 1209-1214 223-241]. Para esse fim, a
- 10 *Vena jugularis* esquerda e a *Arteria carotis* direita são expostas. Um desvio extracorporeal é colocado entre os dois vasos por meio de um cateter venoso de tubo flexível de polietileno (PE 60), com comprimento de 10 cm. Esse tubo flexível de polietileno é incorporado no centro em um outro tubo flexível de polietileno (PE 160, Becton Dickenson) com comprimento de 34 cm, que
- 15 para formação de uma superfície trombogênica, continha um fio de náilon asperizado e formado para uma alça. A circulação extracorporeal é mantida por 15 minutos. Depois, o desvio é retirado e o fio de náilon com o trombo é imediatamente pesado. O peso vazio do fio de náilon tinha sido determinado antes do início do teste. As substâncias de teste foram administradas aos animais des-
- 20 pertos, antes da aplicação da circulação extracorporeal, ou por via intravenosa, através da veia caudal, ou por via oral, por meio de sonda gástrica.

B. Exemplos de modalidades para composições farmacêuticas

Os compostos de acordo com a invenção podem ser transformados do seguinte em preparações farmacêuticas:

ComprimidoComposição:

100 mg do composto de acordo com a invenção, 50 mg de lactose (mono-hidrato), 50 mg de amido de milho (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemanha) e 2 mg de estearato de magnésio.

Peso do comprimido, 212 mg. Diâmetro 8 mm, raio de abaulamento, 12 mm.

Preparação:

10 A mistura do composto de acordo com a invenção, lactose e amido é granulada com uma solução de 5% (m/m) do PVP em água. O granulado é misturado por 5 minutos, depois da secagem, com o estearato de magnésio. Essa mistura é comprimida com uma prensa de comprimidos usual (formato do comprimido, veja acima). Como valor de referência para a
15 compressão é usada uma força de compressão de 15 kN.

Suspensão para aplicação oral:Composição:

1000 mg do composto de acordo com a invenção, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana da empresa FMC, Pennsylvania, USA) e 99 g de água.

A uma dose individual de 100 mg do composto de acordo com a invenção correspondem 10 ml de suspensão oral.

Preparação:

25 O Rhodigel é suspenso em etanol, o composto de acordo com a invenção é adicionado à suspensão. Sob agitação, dá-se a adição da água. Até o término do inchamento do Rhodigel, agita-se por cerca de 6 horas.

Solução para aplicação oral:Composição:

500 mg do composto de acordo com a invenção, 2,5 g de polisorbato e 97 g de polietilenoglicol 400. A uma dose individual de 100 mg do
30 composto de acordo com a invenção correspondem 20 g de solução oral.

Preparação:

O composto de acordo com a invenção é suspenso na mistura de polietilenoglicol e polissorbato, sob agitação. O processo de agitação é continuado até a dissolução completa do composto de acordo com a invenção.

5 Solução i.v.

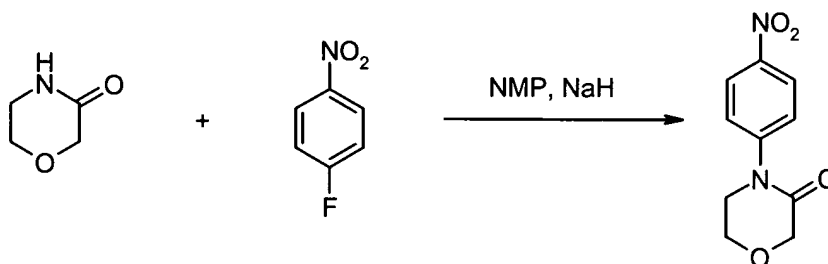
O composto de acordo com a invenção é dissolvido em uma concentração abaixo da solubilidade de saturação em um solvente fisiologicamente compatível (por exemplo, solução de cloreto de sódio isotônica, solução de glicose a 5% e/ou solução de PEG 400 a 30%). A solução é fil-
10 trada de modo estéril e envasada em recipientes de injeção estéreis e livres de pirógenos.

C. Exemplos de preparaçãoCompostos básicos

A preparação de 3-morfolinona é descrita no documento US
15 5 349 045.

A preparação de N-(2,3-epoxipropil)ftalimida é descrita em J.W. Chern et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8483.

As anilinas substituídas podem ser obtidas reagindo-se, por e-
xemplo, 4-fluornitrobenzeno, 2,4-difluornitrobenzeno ou 4-cloronitrobenzeno
20 com as aminas ou amidas correspondentes na presença de uma base. Isso também pode se dar sob uso de catalisadores de Pd, tais como Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2035) ou cobre (Renger, Synthesis 1985, 856; Aebischer et al., Heterocycles 1998, 48, 2225). Do mesmo modo, arômatos de halogênio, sem grupo nitro, podem ser primeiramente
25 convertidos nas amidas correspondentes, para subsequentemente nitrar as mesmas na posição 4 (US 3279880).

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

Em 2 l de metilpirrolidona (NMP) são dissolvidos 2 mol (202 g de morfolin-3-ona (E. Pfeila, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188). Ao longo de um período de 2 h, dá-se, então, a adição, em porções, de 88 g (2,2 mols) de hidreto de sódio (60% em parafina). Após o término do desenvolvi-

5 mento de hidrogênio, são adicionados, em gotas, sob resfriamento à temperatura ambiente, 282g (2 mol) de 4-fluornitrobenzeno, no espaço de 1 h e a mistura de reação é agitada adicionalmente durante a noite. Subseque-

10 mente, a 12 mbar e 76°C, é removido por destilação 1,7 l do volume de líquido, o resíduo é despejado sobre 2 l de água e essa mistura é extraída duas vezes, a cada vez, com 1 l de acetato de etila. Depois da lavagem das fases orgânicas combinadas com água, seca-se através de sulfato de sódio e o solvente é removido por destilação no vácuo. A purificação dá-se por cromatografia em sílica-gel com hexano/acetato de etila (1:1) e subsequente cristalização de acetato de etila. O produto é obtido com 78 g, como sólido

15 incolor a acastanhado em relação aos 17,6% teóricos.

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

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

20 Analogamente, foram sintetizados os seguintes compostos:

3-flúor-4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenzeno

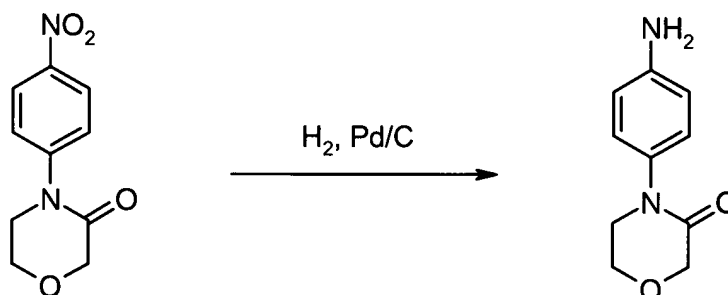
4-(N-piperidonil)nitrobenzeno

3-flúor-4-(N-piperidonil)nitrobenzeno

4-(N-pirrolidonil)nitrobenzeno

25 3-flúor-4-(N-pirrolidonil)nitrobenzeno

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



Em uma autoclave foram dissolvidos 63 g (0,275 mol) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenzeno em 200 ml de tetra-hidrofurano, misturados com 3,1 g de Pd/C (de 5%) e hidrogenados por 8 h, a 7°C, e uma pressão de hidrogênio de 5 MPa (50 bar). Após a filtração do catalisador, o solvente é removido por destilação no vácuo e o produto é purificado por cristalização de acetato de etila. O produto é obtido em 20 g como sólido incolor até azulado, em valor teórico de 37,6%.

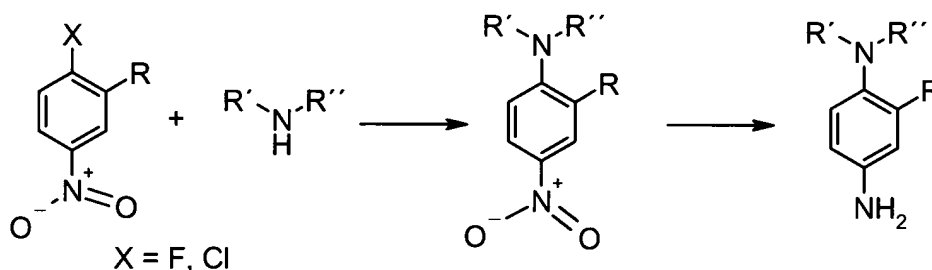
A purificação também pode se dar por cromatografia em sílica-gel com hexano/acetato de etila).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,67(m, 2H, CH₂CH₂), 3,99 (m, 2H, CH₂CO), 6,68 (d, 2H, ³J=8,71 Hz, CHCH), 7,03(d, 2H, ³J=8,71 Hz, CHCH)
MS (I.R.%) = 192 (100, M⁺), 163(48), 133(26), 119(76), 106(49), 92(38), 67(27), 65(45), 52(22), 28(22)

Analogamente, foram sintetizados os seguintes compostos:

3-flúor-4-(4-morfolin-3-onil)anilina
4-(N-piperidonil)anilina
3-flúor-4-(N-piperidonil)anilina
4-(N-pirrolidonil)anilina
3-flúor-4-(N-pirrolidonil)anilina

Método geral para preparação de anilinas substituídas em 4 por reação de 1-flúor-4-nitrobenzenos e 1-cloro-4-nitrobenzenos com aminas primárias ou secundárias e subsequente redução



Quantidades equimolares do fluornitrobenzeno ou cloronitrobenzeno e da amina são dissolvidas em sulfóxido de dimetila ou acetonitrila solução de 0,1M a 1 M) e agitadas durante a noite a 100°C. Depois do resfriamento para temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com éter e

lavada com água. A fase orgânica é secada através de MgSO_4 , filtrada e concentrada. Se uma precipitação tiver se formado na mistura de reação, então a mesma é removida por filtração e lavada com éter ou acetonitrila. Se o produto também se encontrar na lixívia-mãe, então a mesma é tratada, tal como descrito, com éter e água. Os produtos brutos podem ser purificados por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/ciclo-exano e diclorometano/etanol).

Para a redução subsequente, o composto de nitro é dissolvido em metanol, etanol ou misturas de etanol/diclorometano (solução de 0,01 M a 0,5 M), misturado com paládio sobre carvão (20%) e agitado durante a noite sob pressão normal de hidrogênio. Depois, filtra-se e concentra-se. O produto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase inversa (misturas de acetonitrila/água).

Alternativamente, também pode ser usado pó de ferro como agente de redução. Para esse fim, o composto de nitro é dissolvido em ácido acético (solução de 0,1 M a 0,5 M) e a 90°C são adicionados, em porções, seis equivalentes de pó de ferro (volume de 0,3 a 0,5 vez do ácido acético), no espaço de 10-15 minutos. Após outros 30 minutos, filtra-se a 90°C e o produto de filtração é concentrado. O resíduo é tratado extrativamente com éster acético e lixívia de sódio a 2N. A fase orgânica é secada através de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase inversa (misturas de acetonitrila/água).

De modo análogo foram preparados os seguintes compostos básicos:

III-1. Terc-butil-1-(4-aminofenil)-L-prolinato

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

HPLC (Método 4): $rt = 2,79$ min.

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

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

HPLC (Método 4): $rt = 0,59$ min.

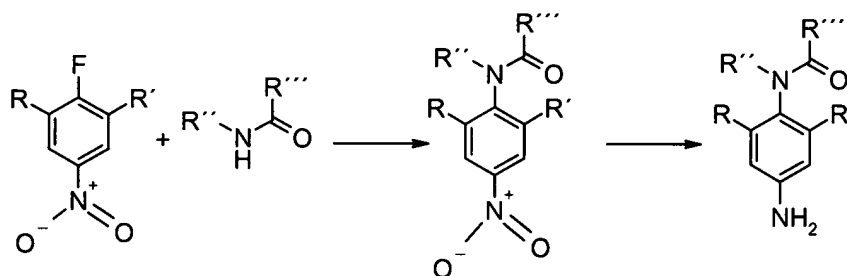
III-3. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidincarboxamidaMS (ESI): $m/z(\%) = 220$ (M+H, 100);HPLC (Método 4): $rt = 0,57$ min.III-4. 1-(4-Aminofenil)-3-piperidinona5 MS (ESI): $m/z(\%) = 191$ (M+H, 100);HPLC (Método 4): $rt = 0,64$ min.III-5. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinamidaMS (ESI): $m/z(\%) = 206$ (M+H, 100);HPLC (Método 4): $rt = 0,72$ min.10 III-6. [1-(4-Aminofenil)-3-piperidinil]metanolMS (ESI): $m/z(\%) = 207$ (M+H, 100);HPLC (Método 4): $rt = 0,60$ min.III-7. [1-(4-Aminofenil)-2-piperidinil]metanolMS (ESI): $m/z(\%) = 207$ (M+H, 100);15 HPLC (Método 4): $rt = 0,59$ min.III-8. Etil-1-(4-aminofenil)-2-piperidincarboxilatoMS (ESI): $m/z(\%) = 249$ (M+H, 35), 175 (M+H, 100);HPLC (Método 4): $rt = 2,43$ min.III-9. [1-(4-Aminofenil)-2-pirrolidinil]metanol20 MS (ESI): $m/z(\%) = 193$ (M+H, 45);HPLC (Método 4): $rt = 0,79$ min.III-10. 4-(2-Metil-hexa-hidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenilamina

partindo de 2-metil-hexa-hidro-2H-pirrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2;1988; 719-723)

25 MS (ESI): $m/z(\%) = 220$ (M+H, 50), 171 (100);HPLC (Método 4): $rt = 0,54$ min.III-11. 4-(1-Pirrolidinil)-3-(trifluormetil)anilinaMS (ESI): $m/z(\%) = 231$ (M+H, 100);HPLC (Método 7): $rt = 3,40$ min.30 III-12. 3-Cloro-(1-pirrolidinil)anilinaMS (ESI): $m/z(\%) = 197$ (M+H, 100);HPLC (Método 4): $rt = 0,78$ min.

III-13. 5-Amino-2-(4-morfolinil)-benzamidaMS (ESI): $m/z(\%) = 222 (M+H, 100)$;HPLC (Método 4): $rt = 0,77 \text{ min.}$ III-14. 3-Metóxi-4-(4-morfolinil)anilina5 MS (ESI): $m/z(\%) = 209 (M+H, 100)$;HPLC (Método 4): $rt = 0,67 \text{ min.}$ III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morfolinil)fenil]etanonaMS (ESI): $m/z(\%) = 229 (M+H, 100)$;HPLC (Método 4): $rt = 0,77 \text{ min.}$

- 10 Método geral para a preparação de anilinas substituídas em 4 por reação de 1-flúor-4-nitrobenzenos com amidas e subsequente redução



- A amida é dissolvida em DMF e misturada com 1,5 equivalente de terc-butilato de potássio. A mistura é agitada por 1 h à temperatura ambiente, depois é adicionado, em porções, 1,2 equivalente do 1-flúor-4-nitrobenzeno.
- 15 A mistura de reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente, diluída com éter ou ácido acético e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa, sat. A fase orgânica é secada através de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto bruto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol).
- 20 Para a redução subsequente, o composto de nitro é dissolvido em etanol (solução de 0,01 M a 0,5 M), misturado com paládio sobre carvão (20%) e agitado durante a noite sob pressão normal de hidrogênio. Depois, filtra-se e concentra-se. O produto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase
- 25 inversa (misturas de acetonitrila/água).

Alternativamente, também pode ser usado pó de ferro como agente de redução. Para esse fim, o composto de nitro é dissolvido em ácido

acético (solução de 0,1 M a 0,5 M) e a 90°C são adicionados, em porções, seis equivalentes de pó de ferro (volume de 0,3 a 0,5 vez do ácido acético), no espaço de 10-15 minutos. Após outros 30 minutos, filtra-se a 90°C e o produto de filtração é concentrado. O resíduo é tratado extrativamente com
 5 éster acético e lixívia de sódio a 2N. A fase orgânica é secada através de sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase inversa (misturas de acetonitrila/água).

De modo análogo, foram preparados os seguintes compostos

10 básicos:

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

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

HPLC (Método 4): $rt = 2,98$ min.

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

15 MS (ESI): $m/z(\%) = 261$ (M+H, 100);

HPLC (Método 4): $rt = 2,54$ min.

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

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

HPLC (Método 4): $rt = 1,96$ min.

20 IV-4. 4-(4-Amino-2-metilfenil)-3-morfolinona

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

HPLC (Método 4): $rt = 0,71$ min.

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

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

25 HPLC (Método 4): $rt = 1,85$ min.

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

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

HPLC (Método 4): $rt = 2,27$ min.

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

30 partindo de 2-flúor-1,3-dimetil-5-nitrobenzeno (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40,872:

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

HPLC (Método 4): $rt = 0,77$ min.

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

partindo de 1-flúor-2,4-dinitrobenzeno:

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

5 HPLC (Método 4): $rt = 0,60$ min.

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

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

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

10 HPLC (Método 4): $rt = 2,27$ min.

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

partindo de 6-metil-3-morfolinona (EP 0 350 002):

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

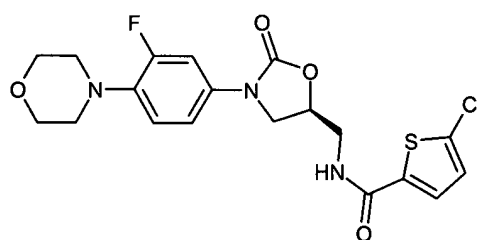
HPLC (Método 4): $rt = 2,43$ min.

15 Exemplos de síntese

Os seguintes exemplos, 1 a 13, 17 a 19 e 36 a 57, referem-se à variante de processo [A].

Exemplo 1

20 Preparação de 5-cloro-N-[(5S)-3-(3-flúor-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofencarboxamida



(5S)-5-Aminometil)-3-(3-flúor-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolin-2-ona (preparação v. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácidos 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) e 1-hidróxi-1H-hidrato de benzotriazol(HOBT) (0,3 g, 1,3 equivalente) são dissolvidos em 9,9 ml de DMF. Adiciona-se 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalente) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N- etilcarbodi-imida (EDCI) e, à temperatura ambiente adiciona-se, em gotas, 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmols, 2 equivalentes) de di-

isopropiletilamina (DIOEA). Agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Adicionam-se 2 g de sílica-gel e evapora-se a preparação no vácuo até a secagem. O resíduo é cromatografado sobre sílica-gel com um gradiente de tolueno-éster acético. São obtidos 0,412 g (61,5% teóricos) do composto visado, com um ponto de fusão (Smp.) de 197°C.

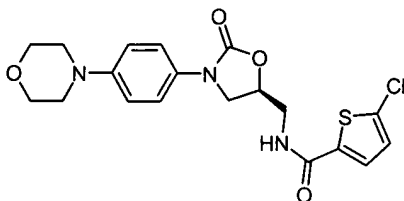
$R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/éster acético } 1:1) = 0,29$ (extrato = 0,0);

MS (DCI) 440,2 (M+H), padrão de Cl

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) 2,95 (m, 4H), 3,6 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,8 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,95 (t, 1H).

Exemplo 2

5-Cloro-N-([[(5S)-3-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofen-carboxamida



é obtido analogamente de benzil-4-morfolinofenilcarbamato, através da etapa de (5S)-5-(aminometil)-3-(3-flúor-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (veja exemplo 1).

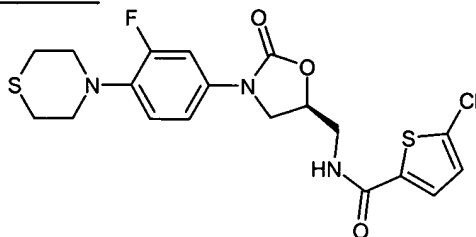
Smp.: 198°C;

Valor de $\text{IC}_{50} = 43 \text{ nM}$;

$R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/éster acético } 1:1) = 0,24$

20 Exemplo 3

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



é obtido analogamente de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-flúor-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (veja preparação M.R. Barbachyn et al., J. Med.

Chem. 1996, 39, 680)).

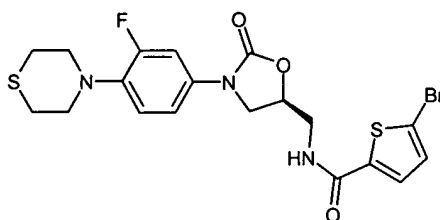
Smp.: 193°C;

Rendimento: 82%;

$R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/éster acético } 1:1) = 0,47$ (extrato = 0,0)

5 Exemplo 4

5-Bromo-N-{[(5S)-3-[3-flúor-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil]-2-tiofencarboxamida

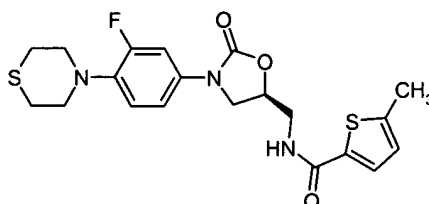


é obtido analogamente de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico.

10 Smp.: 200°C.

Exemplo 5

N-{[(5S)-3-[3-Flúor-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil]-5-metil-2-tiofencarboxamida

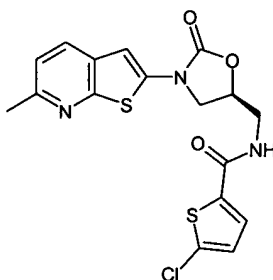


é obtido analogamente de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico.

15 Smp.: 167°C.

Exemplo 6

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



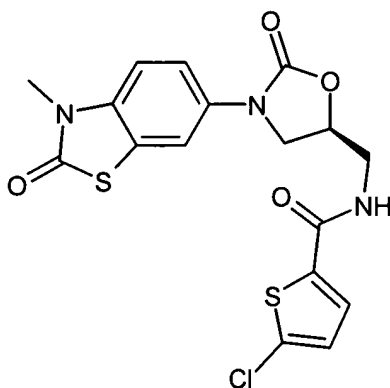
20 é obtido analogamente de (5S)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-

il)-1,3-oxazolidin-2-ona (preparação, veja EP 0 785 200).

Smp.: 247°C.

Exemplo 7

- 5 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-(3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofencarboxamida

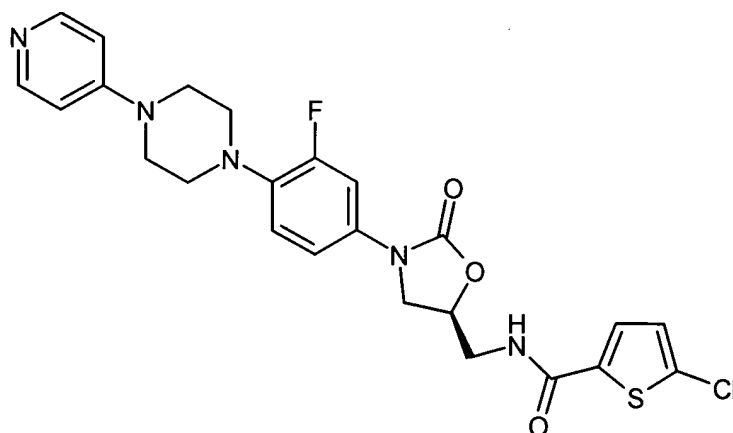


é obtido analogamente de 6-(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparação, veja EP 0 738 726).

Smp.: 217°C.

Exemplo 8

- 10 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{3-flúor-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofencarboxamida

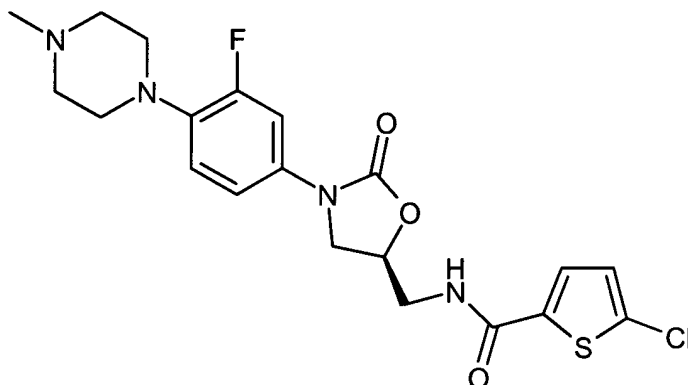


é obtido analogamente de (5S)-5-(aminometil)-3-{3-flúor-4-[4-(4-piridinil) piperazino]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparação análoga a J.A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

- 15 MS(ESI) 516 (M+H), padrão de Cl.

Exemplo 9

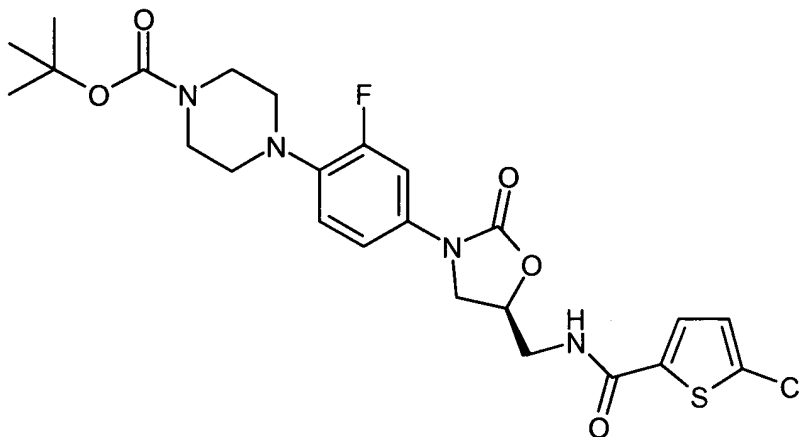
5-Cloro-N-({[(5S)-3-[3-flúor-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



é obtido analogamente de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-flúor-4-(4-metilpiperazino)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Exemplo 10

5-Cloro-N-({[(5S)-3-[3-flúor-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



é obtido analogamente de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-flúor-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

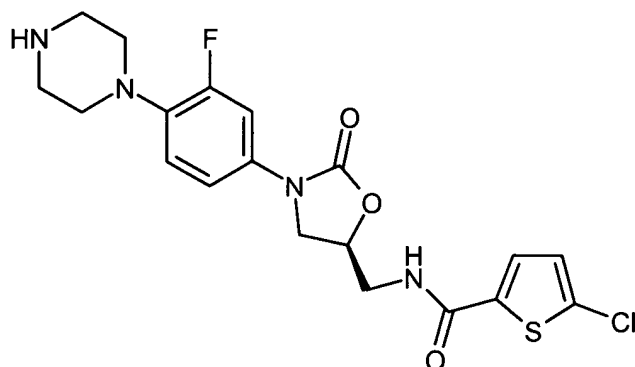
(Preparação, veja o documento WO 93/23384, já citado).

Smp.: 184°C;

R_f(SiO₂) tolueno/ácido acético 1:1) = 0,42.

Exemplo 11

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



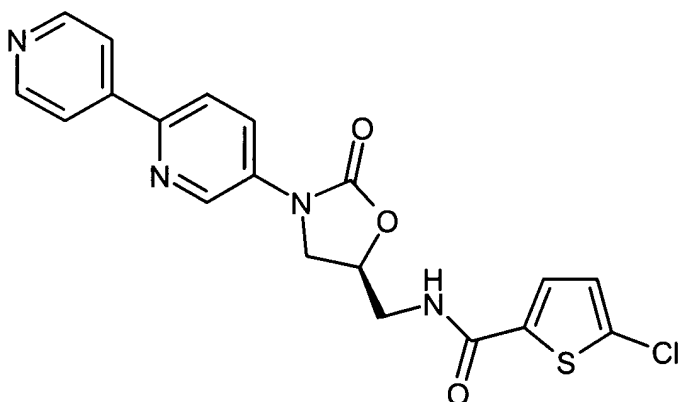
é obtido por reação do exemplo 12 com ácido trifluoracético em cloreto de metileno.

Valor de IC_{50} = 140 nM;

1H -RMN [d_6 -DMSO] 3,01-3,25 (m, 8H), 3,5-3,65 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (s amplo, 1H), 9,0 (t, 1H).

Exemplo 12

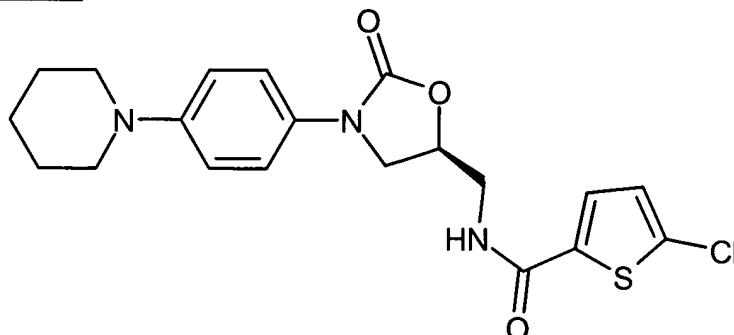
5-Cloro-N-([(5S)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofencarboxamida



é obtido analogamente de (5S)-5-(aminometil)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (preparação, veja EP 0 789 026).

$R_f(SiO_2)$ éster acético/etanol 1:2) = 0,6;

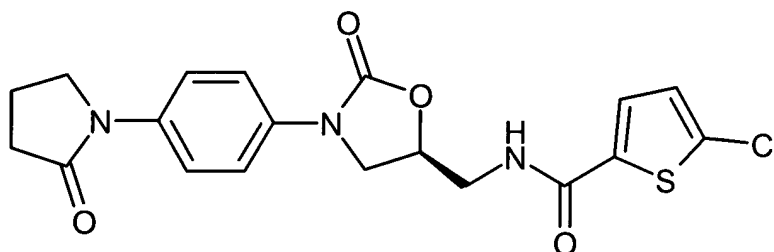
MS(ESI) 515(M+H), padrão de Cl.

Exemplo 13**5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida**

- 5 é obtido de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (preparação veja DE 2708236), após mesilação, reação com potássio de ftalimida, hidrazinólise e reação com ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{éster acético/tolueno } 1:1) = 0,31;$

Smp.: 205°C.

10 Exemplo 14**5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida**

- De 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (preparação, veja Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) é obtido em analogia ao esquema de síntese conhecido (veja S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673), após reação com cloreto de benziloxycarbonila, subsequente reação com butirato de R-glicidila, mesilação, reação com potássio de ftalimida, hidrazinólise em metanol e reação com ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, finalmente, o 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida. O 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida obtido desse modo apresenta um valor de $IC_{50} = 4nM$ (método de teste para o valor de IC_{50} de

acordo com o exemplo A-1. a.1), descrito acima, "Medição da inibição do fator Xa").

Smp.: 229°C;

Valor de R_f (SiO₂, éster acético/tolueno 1:1) = 0,05 (extrato: = 0,0);

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

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

10 As etapas individuais da síntese do exemplo 17, descrita acima, com as respectivas etapas precursoras são as seguintes:

4 g (22,7 mmols) de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona e 3,6 ml (28,4 mmols) de N,N-dimetilanilina são misturados lentamente em 107 ml de tetra-hidrofurano, a -20°C, com 4,27 g (25,03 mmols) de éster benzílico de
15 ácido clorofórmico. Agita-se por 30 minutos a -20°C e, subsequentemente, deixa-se o todo chegar à temperatura ambiente. Adiciona-se 0,5 l de éster acético e lava-se a fase orgânica com 0,5 l de solução de NaCl saturada. Seca-se a fase orgânica separada com MgSO₄ e evapora-se o solvente no vácuo. O resíduo é misturado com éter dietílico e aspirado. São obtidos 5,2 g
20 (73,8% teóricos) de benzil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato como cristais bege-claros, com um ponto de fusão de 174°C.

Mistura-se 1,47 g (16,66 mmols) de álcool isoamílico em 200 ml de tetra-hidrofurano, sob argônio a 10°C, em gotas, com uma solução de n-butil-lítio a 2,5 M (BuLi) em hexano, sendo que foram necessários mais 8 ml
25 da solução de BuLi, até a mudança do indicador N-benzilidenbenzilamina adicionado. Agita-se por 10 minutos a -10°C, refrigera-se para -78°C e adiciona-se, lentamente, uma solução de 4,7 g (15,14 mmols) de benzil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato. Subsequentemente, adicionam-se, novamente, 4 ml de solução de BuLi, até a mudança de cor do indicador para cor-de-rosa. Agita-se por 10 minutos a -78°C e adicionam-se 2,62 g (18,17
30 mmols) de butirato de R-glicidila e agita-se adicionalmente por 30 minutos, a -78°C.

Deixa-se tudo chegar à temperatura ambiente durante a noite, adicionam-se à preparação 200 ml de água e evaporação de parte de THF no vácuo. O resíduo aquoso é extraído com éster acético, a fase orgânica é secada com MgSO_4 e concentrada no vácuo. Mistura-se o resíduo com 500 ml de éter dietílico e aspiram-se os cristais precipitados no vácuo.

São obtidos 3,76 g (90% teóricos) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1 pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona, com um ponto de fusão de 148°C e um valor de R_f (SiO_2 , éster acético/tolueno 1:1) = 0,04 (extrato: = 0,3).

3,6 g (13,3 mmols) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1 pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona e 2,9 g (28,67 mmols) de trietilamina são carregados em 160 ml de diclorometano a 0°C , sob agitação. Adiciona-se 1,79 g (15,64 mmols) de cloreto de ácido metanossulfônico, sob agitação, e mistura-se por 1,5 hora a 0°C , bem como por 3 h à temperatura ambiente.

A mistura de reação é lavada com água e a fase aquosa é novamente extraída com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados são secados com MgSO_4 e concentrados. Subsequentemente, o resíduo (1,67 g) é dissolvido em 70 ml de acetonitrila, misturado com 2,62 g (14,16 mmols) de potássio de ftalimida e agitado em um recipiente fechado em um forno de micro-ondas por 45 minutos, a 180°C .

A preparação é separada por filtração do resíduo não solúvel, o produto de filtração é concentrado no vácuo, o resíduo (1,9 g) é dissolvido em metanol e misturado com 0,47 g (9,37 mmols) de hidrato de hidrazina. Ferve-se por 2 horas, resfria-se, mistura-se com solução de bicarbonato de sódio saturada e extrai-se seis vezes com, no total, 2 l de cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados de (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona bruta são secados com MgSO_4 e concentrado a vácuo.

O produto final, o 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida, é produzido dissolvendo-se 0,32 g (1,16 mmol) da (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona descrita acima, ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,19 g;

1,16 mmol) e 1-hidróxi-1H-benzotriazol-hidrato (HOBT) (0,23 g, 1,51 mmol) em 7,6 ml de DMF. Adiciona-se 0,29 g (1,51 mmol) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodi-imida (EDCI) e à temperatura ambiente adiciona-se, em gotas, 0,3 g (0,4 ml; 2,32 mmols, 2 equivalentes) de di-isopropiletilamina (DIEA). Agita-se durante a noite, à temperatura ambiente.

Concentra-se a preparação no vácuo até a secagem, dissolve-se o resíduo em 3 ml de DMSO e cromatografa-se em uma RP-MPLC com gradiente de acetonitrila/água/0,5% de TFA. Das frações adequadas evapora-se a parte de acetonitrila e aspira-se o composto precipitado. É obtido 0,19 g (valor teórico de 39%) do composto visado.

De modo análogo foram preparados:

Exemplo 18

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

Analogamente ao exemplo 17, de 4-pirrolidin-1-il-anilina (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) é obtido o composto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida.

IC₅₀ = 40 nM;

Smp.: 216°C;

Valor de R_f (SiO₂), tolueno/éster acético 1:1) = 0,31 [extrato: =0,0].

Exemplo 19

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

Analogamente, de N,N-dietilfenil-1,4-diamina (US 2 811 555;1955) é obtido o composto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida.

IC₅₀ = 270 nM;

Smp.: 181°C;

Valor de R_f (SiO₂), tolueno/éster acético 1:1) = 0,25 [extrato: =0,0].

Exemplo 365-Cloro-N-({(5S)-3-[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il} metil)-2-tiofencarboxamida

- partindo de 2-metil-4-(4-morfolinil)anilina (J.E. LuValle et al. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2223):
- MS(ESI): $m/z(\%) = 436([M+H]^+, 100)$, padrão de Cl;
- HPLC (Método 1): $rt(\%) = 3,77(98)$.
- IC₅₀: 1,26 μ M

Exemplo 37

- 10 5-Cloro-N-({[(5S)-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

- partindo de 3-cloro-4-(4-morfolinil)anilina (H.R. Snyder et al. J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1204):
- MS(ESI): $m/z(\%) = 456([M+H]^+, 100)$, padrão de Cl₂;
- 15 HPLC (Método 2): $rt(\%) = 4,31(100)$.
- IC₅₀: 33 nM

Exemplo 385-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

- 20 partindo de 4-(4-morfolinilsulfonil)anilina (Adams et al. J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 2342):
- MS(ESI): $m/z(\%) = 486([M+H]^+, 100)$, padrão de Cl;
- HPLC (Método 3): $rt(\%) = 4,07(100)$.
- IC₅₀: 2 μ M

- 25 Exemplo 39

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

- partindo de 4-(1-azetidinilsulfonil)anilina:
- MS(DCI, NH₃): $m/z(\%) = 473([M+NH_4]^+, 100)$, padrão de Cl;
- 30 HPLC (Método 3): $rt(\%) = 4,10(100)$.
- IC₅₀: 0,84 μ M

Exemplo 405-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida

partindo de 4-amino-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (I.K. Khanna

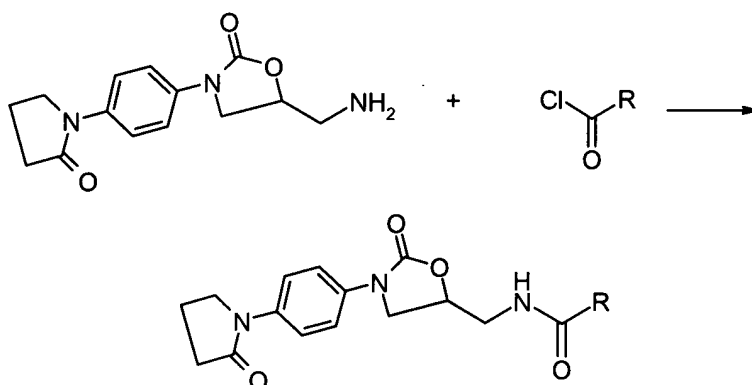
5 et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1619):

MS(ESI): $m/z(\%) = 444([M+H]^+, 100)$, padrão de Cl;

HPLC (Método 3): $rt(\%) = 4,22(100)$.

IC₅₀: 90 nM

10 Método geral para acilação de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona com cloretos de ácido carboxílico



Ao cloreto de ácido correspondente (2,5 eq.) é adicionada, em gotas, sob argônio, à temperatura ambiente, uma solução de cerca de 0,1 molar de 5-(aminometil)-3-[4-oxo-1-pirrolidinil]fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (do exemplo 45) (1,0 eq.) e piridina absoluta (cerca de 6 eq.) em diclorometano absoluto. A mistura é agitada por cerca de 4 h à temperatura ambiente, antes de serem adicionados cerca de 5,5 eq. de OS-trisamina (Argonaut Technologies). A suspensão é agitada levemente por 2 h, filtrada depois da diluição com diclorometano/DMF (3:1) (a resina é lavada com diclorometano/DMF) e o produto de filtração é concentrado. O produto obtido é purificado, opcionalmente, por RP-HPLC preparativa.

20

De modo análogo foi preparado:

Exemplo 41

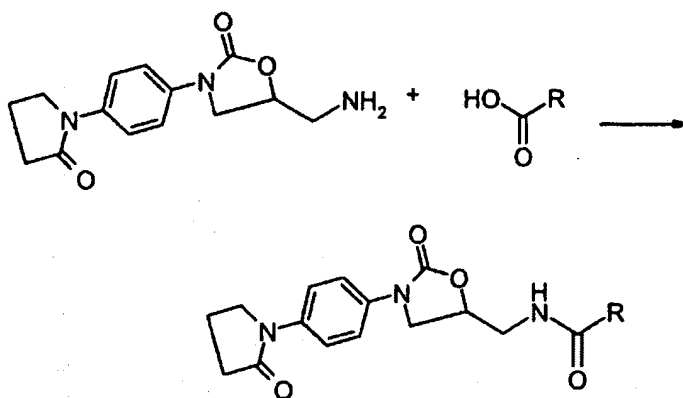
N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

LC-MS (método 6): m/z (%) = 386 (M+H, 100);

5 LC-MS: rt(%) = 3,04 (100).

IC₅₀: 1,3 µM

Método geral para a preparação de derivados de acila a partir de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil) fenil]-1,3-oxazolidina-2)-ona e ácidos carboxílicos



10

A 2,9 eq. de carbodi-imida ligada à resina (PS-carbodi-imida, Argonaut Technologies) corresponde ácidos carboxílico (cerca de 2 eq.) e uma mistura de diclorometano absoluto / DMF (cerca de 9:1) dado. Após cerca de 15 minutos, agitando suavemente em temperatura ambiente, o composto 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil) fenil]-1,3-oxazolidina-2)-ona (Exemplo 45) (1,0 eq.) é adicionado e a mistura agitada durante a noite antes da filtragem da resina lavada (com diclorometano) e o filtrado é concentrado. O produto resultante é opcionalmente purificado por RP-HPLC preparativa.

20 De forma análoga foram preparados:

Exemplo 42

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

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

25 LC-MS (método 6): rt(%) = 3,23 (100).

IC₅₀: 0,16 µM

Exemplo 43

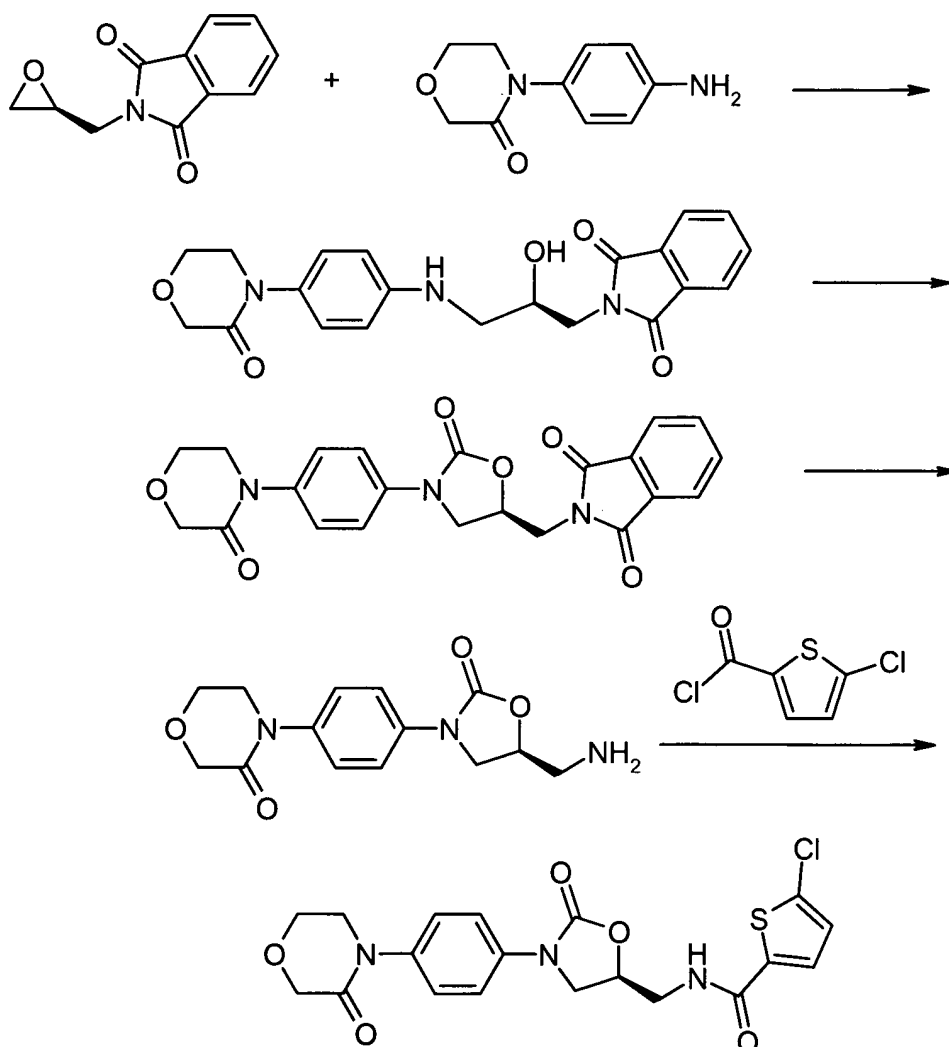
5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

- 5 LC-MS: m/z(%):=466 (M+H, 100);
LC-MS (método 5): rt(%) = 3,48 (78).

IC₅₀: 0,014 µM

Exemplo 44

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



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

Uma suspensão de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-

diona (A. Gucait et al. *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5,68 g, 27,9 mmols) e (4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmols) em etanol-água (9:1, 140 ml) é submetida a refluxo por 14 h (a precipitação entra em solução, depois de algum tempo, nova formação de uma precipitação). A precipitação (produto desejado) é separada por filtração, lavada três vezes com éter dietílico e secada. As lixívias-mãe combinadas são concentradas no vácuo e, após a adição de uma segunda porção de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,84 g, 14,0 mmols) são suspensas em etanol-água (9:1, 70 ml) e submetidas a refluxo por 13 h (a precipitação entra em solução, depois de algum tempo, nova formação de uma precipitação). A precipitação (produto desejado) é separada por filtração, lavada três vezes com éter dietílico e secada. Rendimento total: 10,14 g, valor teórico de 92%. MS(ESI): $m/z(\%) = 418([M+Na]^+, 84), 396([M+H], 93)$; HPLC (Método 3): $rt(\%) = 3,34(100)$.

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

A uma suspensão do aminoálcool (3,58 g, 9,05 mmols) em tetra-hidrofurano (90 ml) são adicionados, sob argônio, à temperatura ambiente, N,N'-carbonildi-imidazol (2,94 g, 18,1 mmols) e dimetilaminopiridina (quantidade catalítica). A suspensão de reação é agitada a 60°C por 12 h (a precipitação entra em solução, depois de algum tempo, nova formação de uma precipitação), misturada com uma segunda porção de N,N'-carbonildi-imidazol (2,94 g, 18,1 mmols) e agitada por mais 12 h a 60°C. A precipitação (produto desejado) é separada por filtração, lavada com tetra-hidrofurano e secada. O produto de filtração é concentrado no vácuo e outro produto é purificado por meio de cromatografia rápida (misturas de diclorometano-metanol). Rendimento total: 3,32 g, valor teórico de 87%.

MS(ESI): $m/z(\%) = 422([M+Na]^+, 100)$;
HPLC (Método 4): $rt(\%) = 3,37(100)$.

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

A uma suspensão da oxazolidinona (4,45 g, 10,6 mmols) em e-

tanol (102 ml) é adicionada, à temperatura ambiente, em gotas, metilamina (40% em água, 10,2 ml, 0,142 mol). A mistura de reação é submetida a refluxo por 1 h e concentrada no vácuo. O produto bruto é usado na reação seguinte sem purificação adicional.

- 5 A uma solução da amina em piridina (90 ml) é adicionado, em gotas, sob argônio, a 0°C, cloreto de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (2,29 g, 12,7 mmols). A refrigeração com gelo é removida e a mistura de reação é agitada por 1 h à temperatura ambiente e misturada com água. Após a adição de diclorometano e separação das fases, a fase aquosa é extraída com
- 10 diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas no vácuo. O produto desejado é purificado por meio de cromatografia rápida (misturas de diclorometano-metanol). Rendimento total: 3,92 g, valor teórico 86%.

Smp.: 232-233°C;

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz) 9,05-8,90 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,41(d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, $J=6,1$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H);

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

- 20 HPLC (Método 2): $rt(\%) = 3,60(100)$;

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

IC_{50} : 0,7 nM

De modo análogo foram preparados:

Exemplo 45

- 25 5-Metil-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]- 1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

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

HPLC (Método 3): $rt(\%) = 3,65(100)$.

IC_{50} : 4,2 nM

Exemplo 46

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

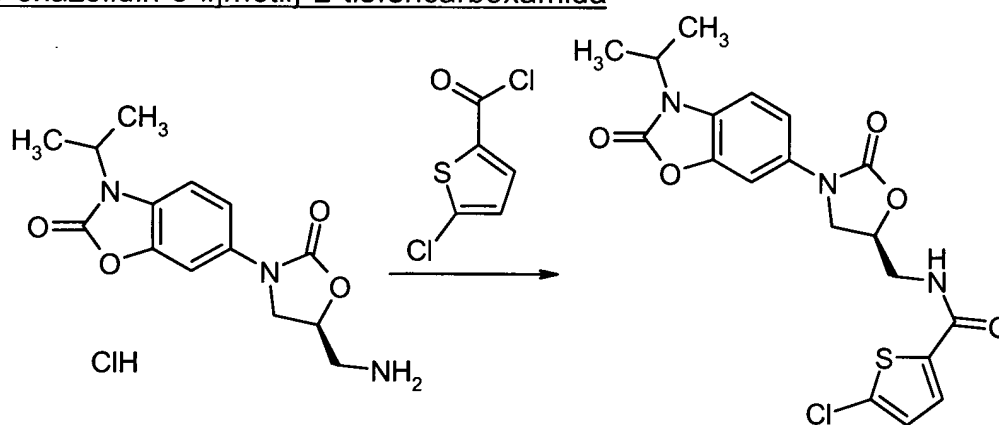
MS(ESI): $m/z(\%) = 480([M+H]^+, 100)$, padrão de Br;

5 HPLC (Método 3): $rt(\%) = 3,87(100)$.

IC₅₀: 0,3 nM

Exemplo 47

5-Cloro-N-({(5S)-3-(3-isopropil-2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



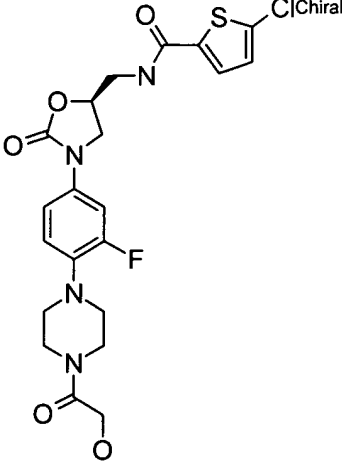
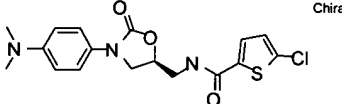
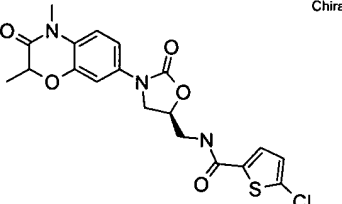
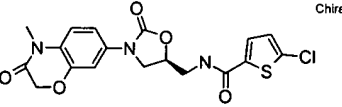
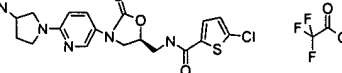
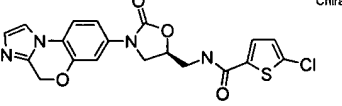
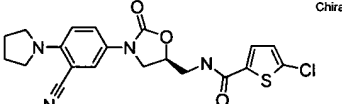
10

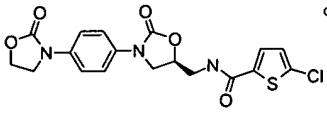
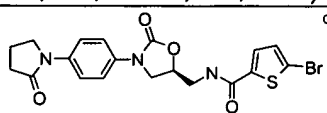
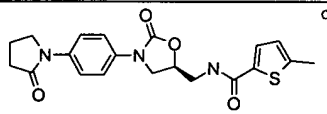
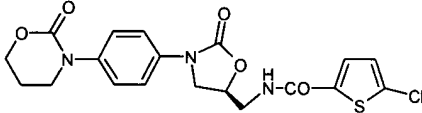
200 mg (0,61 mmol) de cloridrato de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (EP 0 738 726) são suspensos em 5 ml de tetra-hidrofurano e misturados com 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina e 132 mg (0,73 mmol) de cloreto de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico. A mistura de reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente e, subsequentemente, é concentrada. O produto é isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel, cloreto de metileno/etanol = 50/1 a 20/1). São obtidos 115 mg (valor teórico de 43%) do composto desejado.

MS(ESI): $m/z(\%) = 436([M+H], 100)$;

20 HPLC (Método 4): $rt(\%) = 3,78$ min.

De modo análogo, são preparados os seguintes compostos:

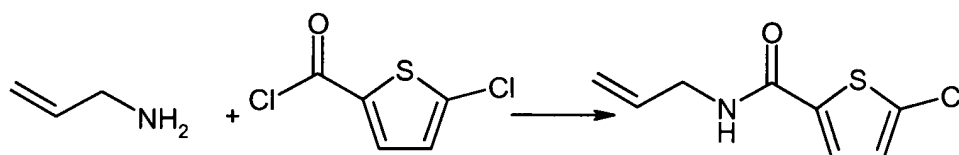
Exemplo N ^o	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl exemplo	0,74
54	 de 5-amino-2-pirrolidino-benzoni- trila (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E, et al,; J,Med,Chem, 1998 , 41; 5219)	221	0,13

Exemplo N ^o	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
55	 de 3-(4-aminofenila)-oxazolidin-2-one (Artico, M, et al.; Farmaco Ed, Sci, 1969, 24; 179)	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
255		228-230	

Os exemplos 20 a 30 e 58 a 119 abaixo referem-se à variante de processo [B], sendo que os exemplos 20 e 21 descrevem a preparação de precursores.

Exemplo 20

5 Preparação de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida

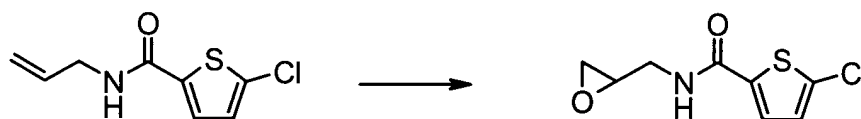


A uma solução refrigerada com gelo de 2,63 ml (35 mmols) de alilamina em 14,2 ml de piridina absoluta e 14,2 ml de THF absoluto é adicionado, em gotas, cloreto de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (7,61 g, 42 mmols). A refrigeração com gelo é removida e a mistura é agitada por 3 h à temperatura ambiente, antes de ser concentrada no vácuo. O resíduo é misturado com água e o sólido é separado por filtração. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (diclorometano).

Rendimento: 7,20 g (valor teórico de 99%);

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

15 HPLC (método 1): rt(%) = 3,96 min (98,9).

Exemplo 21Preparação de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida

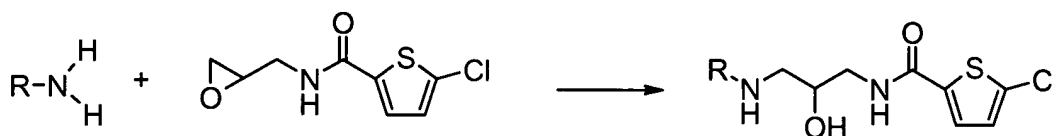
Uma solução refrigerada com gelo de 2,0 g (9,92 mmols) de N-
alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida em 10 ml de diclorometano é misturada com
5 ácido meta-clorobenzoico (3,83 g, cerca de 60%). A mistura é agitada duran-
te a noite, enquanto é aquecida até a temperatura ambiente e, subsequen-
temente, é lavada com solução de hidrogenossulfato de sódio a 10% (três
vezes). A fase orgânica é lavada com solução de hidrogenocarbonato de
sódio saturada (duas vezes), seca através de sulfato de magnésio e con-
10 centrada. O produto é purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (ci-
clo-exano/éster acético 1:1).

Rendimento: 837 mg (valor teórico de 39%);

MS(DCI, NH_4): $m/z(\%) = 253 (\text{M}+\text{NH}_4, 100), 218 (\text{M}+\text{H}, 80)$;

HPLC (método 1): $rt(\%) = 3,69 \text{ min}$ (cerca de 80).

15 Método geral para preparação de derivados de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-
5-cloro-2-tiofencarboxamida substituídos, partindo de 5-cloro-N-(2-oxiranil-
metil)-2-tiofencarboxamida



A uma solução de derivado de amina ou anilina primário (1,5 a
2,5 eq.) em 1,4-dioxano, misturas de 1,4-dioxano-água ou etanol, misturas
20 de etanol-água (cerca de 0,3 a 1,0 mol/l) é adicionado, em porções, à tempe-
ratura ambiente ou a temperaturas de até 80°C, 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-
tiofencarboxamida (1,0 eq.). A mistura é agitada por 2 a 6 horas, antes de
ser concentrada. O produto pode ser isolado da mistura de reação por cro-
matografia em gel de sílica (misturas de ciclo-exano-éster acético, misturas de
25 diclorometano-metanol ou misturas de diclorometano-metanol-trietilamina).

De modo análogo, foram preparados:

Exemplo 22N-[3-(Benzilamino)-2-hidroxiopropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

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

HPLC (método 1): rt(%) = 3,87 min (97,2).

5 Exemplo 235-Cloro-N-[3-(3-cianoanilino)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida

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

HPLC (método 2): rt(%) = 4,04 min (100).

Exemplo 2410 5-Cloro-N-[3-(4-cianoanilino)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida

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

HPLC (método 1): rt(%) = 4,12 min (100).

Exemplo 255-Cloro-N-[3-[4-(cianometil)anilino]-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida

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

HPLC (método 4): rt(%) = 3,60 min (95,4).

Exemplo 265-Cloro-N-[3-[3-(cianometil)anilino]-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida

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

20 HPLC (método 4): rt(%) = 3,76 min (94,2).

Exemplo 58terc-Butil-4-[(3-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-hidroxiopropil]amino]-benzilcarbamato

25 Partindo de terc-butil-4-aminobenzilcarbamato (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 1997; 1921-1926):

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

HPLC (método 1): rt(%) = 4,08 (100).

Exemplo 5930 terc-Butil-4-[(3-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-hidroxiopropil]amino]-fenilcarbamato

Partindo de N-terc-butililoxicarbonil-1,4-fenilendiamino:

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

HPLC (método 1): $rt(\%) = 4,06$ (100).

Exemplo 60

terc-Butil-2-hidróxi-3-{[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino}propil-carbamato

Partindo de 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona (*Justus Liebigs Ann.*

5 *Chem.*; 1955; 596; 204):

MS(DCI, NH_3): $m/z(\%) = 350$ ($M+H$, 100);

HPLC (método 1): $rt(\%) = 3,57$ (97).

Exemplo 61

5-Cloro-N-(3-{[3-flúor-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-tiofencarboxamida

10 800 mg (3,8 mmols) de 4-(4-amino-2-fluorfenil)-3-morfolinona e 700 mg (3,22 mmols) de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida são aquecidos sob refluxo em 15 ml de etanol e 1 ml de água por 6 horas. Concentra-se no vácuo, aspira-se os cristais precipitados, após tratamento com éster acético e por cromatografia da lixívia-mãe são obtidos 276 mg (valor

15 teórico de 17%) do composto visado.

R_f (éster acético): 0,25.

Exemplo 62

(N-(3-Anilino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

partindo de anilina:

20 MS(DCI, NH_3): $m/z(\%) = 311$ [$M+H$]⁺, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%) = 3,79$ (100).

Exemplo 63

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

25 partindo de 4-(4-aminofenil)-morfolinona:

MS(ESI): $m/z(\%) = 410$ [$M+H$]⁺, 50), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%) = 3,58$ (100).

Exemplo 64

N-[3-({4-[Acetil(ciclopropil)amino]fenil}amino)-2-hidroxipropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

30

partindo de N-(4-aminofenil)-N-ciclopropilacetamida:

MS(ESI): $m/z(\%) = 408$ [$M+H$]⁺, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%) = 3,77 (100)$.

Exemplo 65

N-[3-({4-[Acetil(metil)amino]fenil}amino)-2-hidroxiopropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

5 partindo de N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida:

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

HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,31 \text{ min.}$

Exemplo 66

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

10 partindo de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (Bouchet et al.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2; 1974; 449):

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

HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,55 \text{ min.}$

15 Exemplo 67

Terc-butil 1-{4-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxiopropil)amino]fenil}-L-prolinato

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

HPLC (método 4): $rt=3,40 \text{ min.}$

20 Exemplo 68

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

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

HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,39 \text{ min.}$

25 Exemplo 69

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

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

HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,43 \text{ min.}$

Exemplo 70

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(4-oxo-1-piperidinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

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

5 HPLC (método 4): rt(%) = 2,43 min.

Exemplo 71

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

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

10 HPLC (método 4): rt(%) = 2,51 min.

Exemplo 72

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

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

15 HPLC (método 4): rt(%) = 2,43 min.

Exemplo 73

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

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

20 HPLC (método 4): rt(%) = 2,49 min.

Exemplo 74

Etil-1-{4-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxiopropil)amino]fenil}-2-piperidincarboxilato

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

25 HPLC (método 4): rt(%) = 3,02 min.

Exemplo 75

5-Cloro-N-[2-hidróxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil]amino)propil]-2-tiofencarboxamida

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

30 HPLC (método 4): rt(%) = 2,48 min.

Exemplo 76

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(2-metil-hexa-hidro-5H-pirroló[3,4-d]isoxazol-5-il)-fenil] amino}propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 5 HPLC (método 5): rt(%) = 1,74 min.

Exemplo 77

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluormetil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 10 HPLC (método 4): rt(%) = 3,30 min.

Exemplo 78

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-trifluormetil]fenil]amino} propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 15 HPLC (método 4): rt(%) = 3,50 min.

Exemplo 79

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

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

- 20 HPLC (método 4): rt(%) = 3,26 min.

Exemplo 80

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluormetil)fenil]amino} propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 25 HPLC (método 4): rt(%) = 3,37 min.

Exemplo 81

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 30 HPLC (método 4): rt(%) = 2,86 min.

Exemplo 82

5-Cloro-N-(3-{[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxiopropil)-2-tiofencarboxamida

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

5 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,10$ min.

Exemplo 83

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxiopropil)-2-tiofencarboxamida

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

10 HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,49$ min.

Exemplo 84

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxiopropil)-2-tiofencarboxamida

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

15 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,39$ min.

Exemplo 85

5-Cloro-N-(3-{[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxiopropil)-2-tiofencarboxamida

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

20 HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,84$ min.

Exemplo 86

N-(3-{[3-(Aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

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

25 HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,32$ min.

Exemplo 87

5-Cloro-N-(2-hidróxi-3-{[3-metóxi-4-(4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

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

30 HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,32$ min.

Exemplo 88

N-(3-{[3-Acetil-4-(4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxi-
propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 5 HPLC (método 4): rt(%) = 2,46 min.

Exemplo 89

N-(3-{[3-(Amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxi-
propil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

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

- 10 HPLC (método 4): rt(%) = 2,45 min.

Exemplo 90

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxi-
propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 15 HPLC (método 4): rt(%) = 3,44 min.

Exemplo 91

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxi-
propil)-2-tiofencarboxamida

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

- 20 HPLC (método 4): rt(%) = 3,48 min.

Exemplo 91a

5-Cloro-N-[2-hidróxi-3-({4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}amino)-propil]-2-
tiofencarboxamida

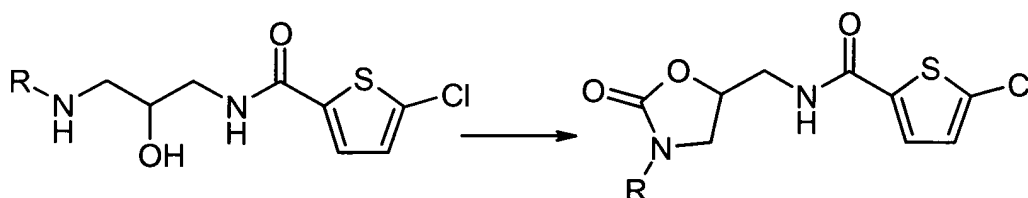
partindo de 4-(4-amino-benzil)-3-morfolinona (Surrey et al.; J. Amer. Chem.
Soc.; 77; 1955; 633):

- 25

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

HPLC (método 4): rt(%) = 2,66 min.

Método geral para preparação de derivados de 5 cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-carboxamidas substituídas em 3, partindo de derivados de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencaxamidas substituídas



A uma solução de derivado de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida substituída (1,0 eq.) em THF absoluto cerca de 0,1 mol/l) é adicionado à temperatura ambiente carbodi-imidazol (1,2 a 1,8 eq.) ou um equivalente de fosgênio equiparável. A mistura é agitada à temperatura ambiente ou, opcionalmente, à temperatura elevada (até 70°C) por 2 a 18 h, antes de ser concentrada no vácuo. O produto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano ou misturas de ciclo-exano-éster acético).

De modo análogo, foram preparados:

Exemplo 27

N-[(3-Benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

MS(DCI, NH₄): m/z(%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);
HPLC (método 1): rt(%) = 4,33 min (100).

Exemplo 28

5-Cloro-N-{[3-(3-cianofenil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

MS(DCI, NH₄): m/z(%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);
HPLC (método 2): rt(%) = 4,13 min (100).

Exemplo 29

5-Cloro-N-({3-[4-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

MS(ESI): m/z(%) = 376 (M+H, 100);
HPLC (método 4): rt(%) = 4,12 min.

Exemplo 30

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

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

5 HPLC (método 4): $rt(\%) = 4,17 \text{ min.}$

Exemplo 92

terc-Butil-4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]benzilcarbamato

partindo do exemplo 58:

10 MS(ESI): $m/z(\%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100)$;

HPLC (método 1): $rt(\%) = 4,51 (98,5)$.

Exemplo 93

terc-Butil-4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenilcarbamato

15 partindo do exemplo 59:

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

HPLC (método 1): $rt(\%) = 4,51 (100)$.

Exemplo 94

terc-Butil-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metilcarbamato

20

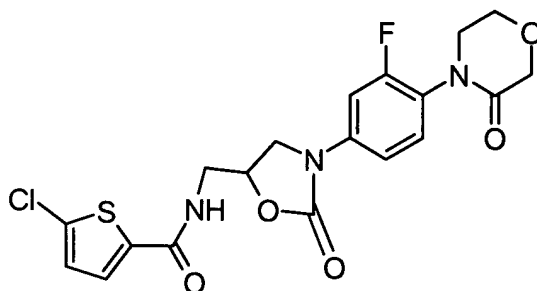
partindo do exemplo 60:

MS(DCI, NH_3): $m/z(\%) = 393 (M+NH_4, 100)$;

HPLC (método 3): $rt(\%) = 3,97 (100)$.

Exemplo 95

25 5-Cloro-N-({3-[3-flúor-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



260 mg (0,608 mmol) de 5-Cloro-N-(3-{[3-flúor-4-(3-oxo-morfoli-
nil)fenil]amino}-2-hidroxiopropil)-2-tiofencarboxamida (do exemplo 61), 197 mg
(1,22 mmol) de carbonilimidazol e 7 mg de dimetilaminopiridina são fervidos
sob refluxo, por 5 horas, em 20 ml de dioxano. Subsequentemente, adici-
5 onam-se 20 ml de acetontirila e agita-se em um forno de micro-ondas em um
recipiente fechado, por 30 minutos, a 180°C. A solução é concentrada e
cromatografada em uma coluna de RP-HPLC. São obtidos 53 mg (19% teó-
ricos) do composto visado.

RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3,6-3,7 (m, 4H), 3,85 (dd, 1H), 3,95 (m, 2H),
10 4,2 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, tiofeno),
7,35 (dd, 1H, 7,45 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H,
CONH).

Exemplo 96

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

15 partindo do exemplo 62:

MS(ESI): $m/z(\%)$ = 359 ($[M+Na]^+$, 71), 337 ($[M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%)$ = 4,39 (100).

IC₅₀: 2 μ M

Exemplo 97

20 5-Cloro-N-[(2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-
tiofencarboxamida

partindo do exemplo 63:

MS(ESI): $m/z(\%)$ = 458 ($[M+Na]^+$, 66), 434 ($[M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%)$ = 3,89 (100).

25 IC₅₀: 1,4 μ M

Exemplo 98

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

partindo do exemplo 64:

30 MS(ESI): $m/z(\%)$ = 456 ($[M+Na]^+$, 55), 436 ($[M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%)$ = 4,05 (100).

IC₅₀: 50 nM

Exemplo 99

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

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

5 HPLC (método 4): rt(%) = 3,66 min.

Exemplo 100

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

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

10 HPLC (método 4): rt(%) = 3,77 min.

Exemplo 101

terc-Butil-1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-L-prolinato

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

15 HPLC (método 4): rt(%) = 5,13 min.

Exemplo 102

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

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

20 HPLC (método 4): rt(%) = 2,51 min.

Exemplo 103

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

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

25 HPLC (método 4): rt(%) = 2,67 min.

Exemplo 104

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

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

30 HPLC (método 4): rt(%) = 3,44 min.

Exemplo 105

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

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

- 5 HPLC (método 4): rt(%) = 3,54 min.

Exemplo 106

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

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

- 10 HPLC (método 5): rt(%) = 2,53 min.

Exemplo 107

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

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

- 15 HPLC (método 5): rt(%) = 2,32 min.

Exemplo 108

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

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

- 20 HPLC (método 5): rt(%) = 4,35 min.

Exemplo 109

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

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

- 25 HPLC (método 4): rt(%) = 2,98 min.

Exemplo 110

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

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

- 30 HPLC (método 4): rt(%) = 4,63 min.

Exemplo 111

5-Cloro-N-({3-[4-(2-metil-hexa-hidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofencarboxamida

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

5 HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,56$ min.

Exemplo 112

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

MS(ESI): $m/z(\%) = 488$ (M+H, 100);

10 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,64$ min.

Exemplo 113

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

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

15 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,41$ min.

Exemplo 114

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

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

20 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,55$ min.

Exemplo 115

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

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

25 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,23$ min.

Exemplo 116

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

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

30 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,27$ min.

Exemplo 117

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

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

- 5 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,72$ min.

Exemplo 118

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

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

- 10 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,49$ min.

Exemplo 119

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

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

- 15 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,39$ min.

Exemplo 120

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

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

- 20 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,07$ min.

Exemplo 121

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

MS(ESI): $m/z(\%) = 452$ (M+H, 100);

- 25 HPLC (método 4): $rt(\%) = 2,86$ min.

Exemplo 122

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

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

- 30 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,52$ min.

Exemplo 123

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

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

- 5 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,16$ min.

Exemplo 124

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

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

- 10 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,59$ min.

Exemplo 125

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

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

- 15 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,63$ min.

Exemplo 125a

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

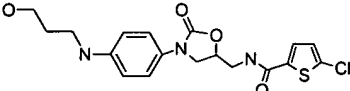
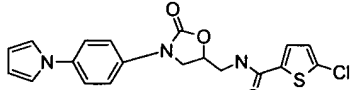
MS(ESI): $m/z(\%) = 450$ (M+H, 100);

- 20 HPLC (método 4): $rt(\%) = 3,25$ min.

Através do método da abertura de epóxido com uma amina e subsequente ciclização para a oxazolidinona correspondente, foram preparados, além disso, os seguintes compostos:

Exemplo N ^o	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002

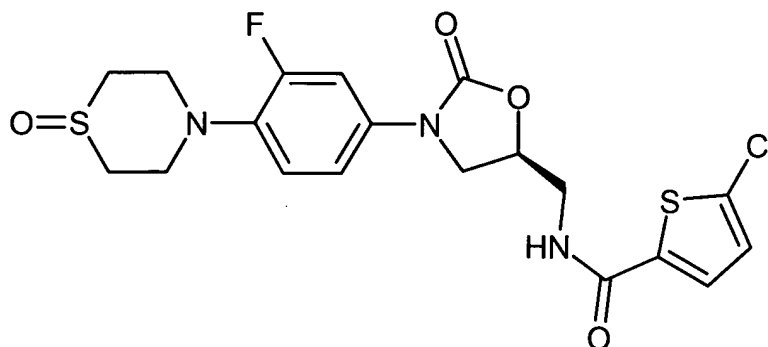
Exemplo N ^o	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062
134	 from 1-(4-aminophenyl)-piperidin-3-ol (Tong,L,K,J, et al,; J,Amer,Chem,Soc 1960 ; 82,1988),	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044

Exemplo Nº	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [µM]
138		95	0,42
139		217	1,7

Os exemplos 14 a 16 abaixo são exemplos de modalidade da etapa de processo de oxidação facultativa, isto é, que é realizada opcionalmente.

Exemplo 14

5 5-Cloro-N-({[(5S)-3-[3-flúor-4-(1-oxo-1[lambda]4,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil]-2-tiofencarboxamida



5-Cloro-N-({[(5S)-3-[3-flúor-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil]-2-tiofencarboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) do exemplo 3 em metanol (0,77 ml) é adicionado, a 0°C, a uma solução de periodato de sódio (0,05 g, 0,23 mmol) em água (0,54 ml) e agitado por 3 h a 0°C. Subsequentemente, adiciona-se 1 ml de DMF e agita-se por 8 h à temperatura ambiente. Subsequentemente, mistura-se a preparação com 50 ml de água e aspira-se o produto não solúvel. Depois de lavagem com água e secagem, são obtidos 60 g (valor teórico de 58%) de cristais.

Smp.: 257°C

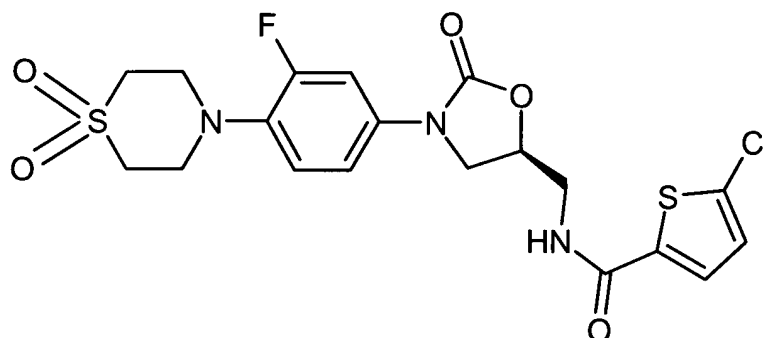
15 R_f: sílica-gel, tolueno/éster acético 1:1) = 0,54 (extrato = 0,46);

Valor de IC₅₀ = 1,1 µM;

MS(DCI) 489 (M+NH₄), padrão de Cl.

Exemplo 15

Preparação de 5-Cloro-N-({[(5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[λ]6,4-tiazinan-4-il)-3-fluorfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



Mistura-se 5-cloro-N-({[(5S)-3-[3-flúor-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida do exemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) em 3,22 ml de uma mistura de 1 parte de água e 3 partes de acetona com 80 mg (0,66 mmol) de N-metilmorfolino-N-óxido (NMO) e 0,1 ml de uma solução de 2,5% de tetróxido de ósmio em 2-metil-2-propanol. Agita-se durante a noite à temperatura ambiente e adicionam-se novamente 40 mg de NMO. Depois de agitar por mais uma noite, despeja-se a preparação em 50 ml de água e extrai-se três vezes com éster acético. Da fase orgânica são obtidos, depois da secagem e evaporação, 23 mg e da fase aquosa, depois da aspiração do sólido não solúvel, 19 mg (no total, valor teórico de 39%) do composto visado.

Smp.: 238°C

R_f: tolueno/éster acético 1:1) = 0,14 (extrato = 0,46);

Valor de IC₅₀ = 210 nM;

MS(DCI) 505 (M+NH₄), padrão de Cl.

Exemplo 16

N-óxido de 5-Cloro-N-({[(5S)-3-(3-flúor-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

é obtido por tratamento de 5-cloro-N-({[(5S)-3-(3-flúor-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida do exemplo 1 com sal de magnésio de ácido monoperoxiftálico.

MS(ESI): = 456 (M+H, 21%, padrão de Cl), 439 (100%);

Os exemplos 31 a 35 e 140 a 147 abaixo referem-se à etapa de amidinação facultativa, isto é, que é realizada opcionalmente.

Método geral para preparação de amidinas e derivados de amidina, partindo de derivados de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida substituídos com cianometilfenila

O respectivo derivado de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida substituído com cianometilfenila (1,0 eq.) é agitado junto com trietilamina (8,0 eq.) por um a dois dias, já temperatura ambiente, em uma solução saturada de ácido sulfídrico em piridina (cerca de 0,05-0,1 mol/l). A mistura de reação é diluída com acetato de etila (EtAOc) e lavada com ácido clorídrico a 2N. A fase orgânica é secada com MgSO₄, filtrada e concentrada no vácuo.

O produto bruto é dissolvido em acetona (0,01-0,1 mol/l) e misturado com iodeto de metila (40 eq.). A mistura de reação é agitada por 2 a 5 horas à temperatura ambiente (RT) e depois concentrada no vácuo.

O resíduo é diluído em metanol (0,01-0,1 mol/l) e para preparação das amidinas não substituídas, misturado com acetato de amônio (3 eq.) e cloreto de amônio (2 eq.). Para preparação dos derivados de amidina substituídos, são adicionados aminas primárias ou secundárias (1,5 eq.) e ácido acético (2 eq.) à solução metanólica. Depois de 5-30 h, o solvente é removido no vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel RP8 (água/acetonitrila 9/1-1/1+0,1% de ácido trifluoracético).

De modo análogo são preparados:

Exemplo 31

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,63 min.

Exemplo 32

5-Cloro-N-({3-[3-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,61$ min.

Exemplo 33

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,70$ min.

Exemplo 34

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

10 MS(ESI): $m/z(\%) = 447$ (M+H, 100);

HPLC (método 4): $t_r = 2,82$ min.

Exemplo 35

N-[(3-{3-(2-Amino-2-iminoetil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

15 MS(ESI): $m/z(\%) = 393$ (M+H, 100);

HPLC (método 4): $t_r = 2,60$ min.

Exemplo 140

5-Cloro-N-[(3-{4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

20 MS(ESI): $m/z(\%) = 419$ (M+H, 100);

HPLC (método 4): $t_r = 2,65$ min.

Exemplo 141

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

25 MS(ESI): $m/z(\%) = 463$ (M+H, 100);

HPLC (método 4): $t_r = 2,65$ min.

Exemplo 142

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

30 MS(ESI): $m/z(\%) = 461$ (M+H, 100);

HPLC (método 4): $t_r = 2,83$ min.

Exemplo 143

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

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

- 5 HPLC (método 4): $rt = 2,76$ min.

Exemplo 144

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

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

- 10 HPLC (método 4): $rt = 2,89$ min.

Exemplo 145

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

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

- 15 HPLC (método 4): $rt = 2,79$ min.

Exemplo 146

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

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

- 20 HPLC (método 4): $rt = 2,83$ min.

Exemplo 147

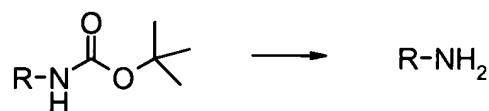
5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-piridinilamino)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

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

- 25 HPLC (método 4): $rt = 2,84$ min.

Os exemplos 148 a 151 abaixo referem-se à separação de grupos de proteção de amino de Boc:

Método geral para separação de grupos de proteção de Boc (terc-butiloxicarbonila):



A uma solução refrigerada com gelo de um composto protegido por terc-butiloxicarbonila (Boc) em clorofórmio ou diclorometano (cerca de 0,1-0,3 mol/l) é adicionado, em gotas, ácido trifluoracético aquoso (TFA, cerca de 90%). Depois de cerca de 15 minutos, a refrigeração com gelo é re-
 5 movida e a mistura é agitada por cerca de 2-3 h à temperatura ambiente, antes de a solução ser secada e concentrada no alto vácuo. O resíduo é misturado em diclorometano ou diclorometano/metanol e lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada ou de hidróxido de sódio a 1N. A fase orgânica é lavada com solução de cloreto de sódio saturada, secada
 10 com pouco sulfato de magnésio e concentrada. Opcionalmente, dá-se uma purificação por cristalização de éter ou misturas de éter/diclorometano.

De modo análogo, foram preparados dos precursores correspondentes protegidos por Boc:

Exemplo 148

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

partindo do exemplo 92:

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

HPLC (método 1): rt(%) = 3,68 (98);

20 IC₅₀: 2,2 µM.

Exemplo 149

N-{{3-[4-(Aminofenil)]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida

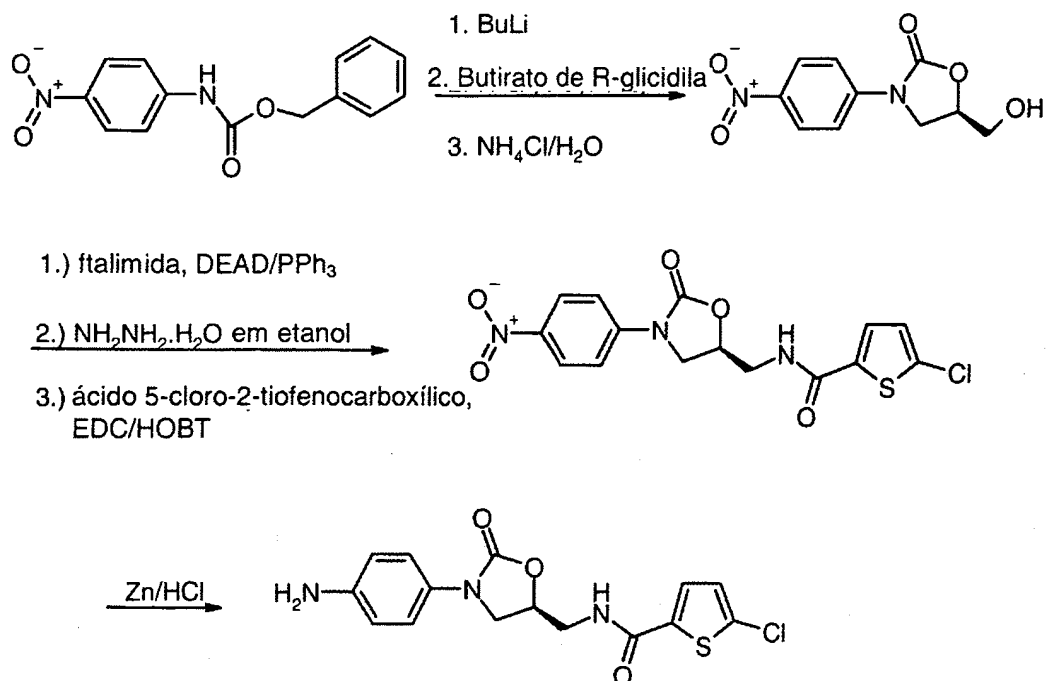
partindo do exemplo 93:

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

HPLC (método 1): rt(%) = 3,50 (100).

IC₅₀: 2 µM.

Uma síntese enantiomericamente pura desse composto está representada no esquema aaixo (compare também Delalande S.A., DE 2836305,
 30 1979; Chem. Abstr. 90, 186926):

**Exemplo 150**

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

partindo do exemplo 152:

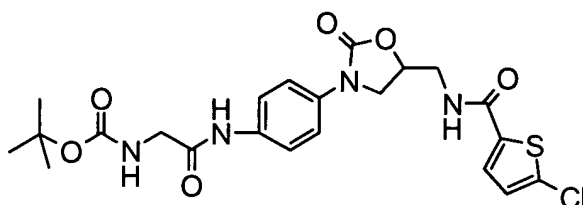
- 5 MS(ES-pos): $m/z(\%) = 408 (100)$;
HPLC (método 3): $rt(\%) = 3,56 (97)$.
 IC_{50} : 2 μM .

Exemplo 151

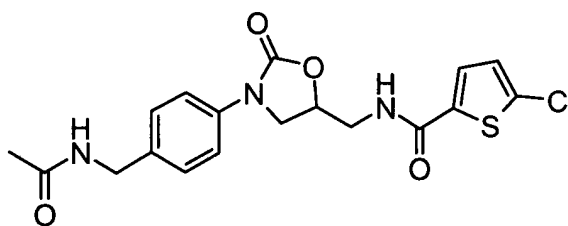
5-(-Aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona partindo do exemplo 60:

- 10 MS(ESI): $m/z(\%) = 276 (\text{M}+\text{H}, 100)$;
HPLC (método 3): $rt(\%) = 2,99 (100)$.
 IC_{50} : 2 μM .

- Os exemplos 152 a 166 abaixo referem-se à derivatização de grupos amino de oxazolidinonas substituídas com anilina ou benzilamina com diversos reagentes:
- 15

Exemplo 1525-Cloro-N-({3-[4-(N-terc-butiloxycarbonil-glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

- A uma solução de 751 mg (4,3 mmols) de Boc-glicina, 870 mg (6,4 mmols) de HOBT (1-hidróxi-1H-benzotriazol x H₂O), 1790 mg (4,7 mmols) de HBTU hexafluorofosfato de [O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio] e 1,41 ml (12,9 mmols) de N-metilmorfolino em 15 ml de DMF/ CH₂Cl₂ (1:1)são adicionados a 0°C 754 mg (2,1 mmols) de N-[[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida (do exemplo 149).
- A mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente, antes de ser diluída com água. O sólido precipitado é separado por filtração e secado. Rendimento: 894 mg (79,7% teóricos).
- MS(DCI, NH₃): m/z(%) = 526 (M+NH₄⁺, 100);
- HPLC (método 3): rt = 4,17 (97).

Exemplo 153N-[(3-{4-[(Acetilamino)metil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

- Uma mistura de 30 mg (0,082 mmol) de N-({3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (do exemplo 148) em 1,5 ml de THF absoluto e 1,0 ml de diclorometano absoluto, 0,02 ml de piridina absoluta é misturada a 0°C com hidreto de acetano (0,015 ml, 0,164 mmol). A mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após a adição de éter e cristalização, é obtido o produto. Rendimento: 30 mg

(87% teóricos).

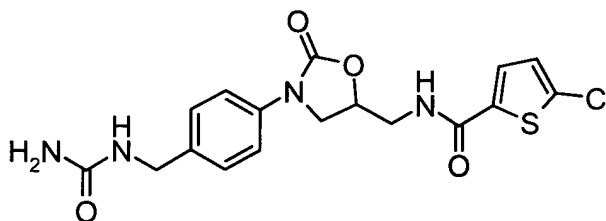
MS(ESI): $m/z(\%) = 408 (M+H, 18), 305 (85)$;

HPLC (método 1): $rt(\%) = 3,78 (97)$;

IC_{50} : 0,6 μM .

5 Exemplo 154

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



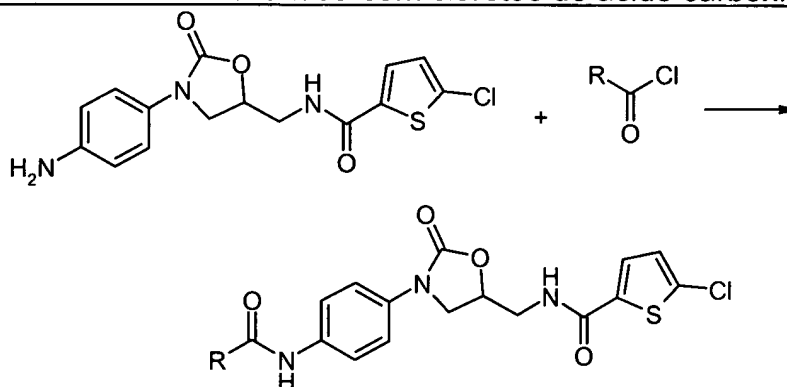
A uma mistura de 30 mg (0,082 mmol) de N-([3-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (do exemplo 148) em 1,0 ml de diclorometano são adicionados, em gotas, à temperatura ambiente 0,19 ml (0,82 mmol) de trimetilsililsocianato. A mistura é agitada durante a noite, antes de ser obtido o produto por filtração, após a adição de éter. Rendimento: 21,1 mg (valor teórico de 52%).

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

HPLC (método 1): $rt(\%) = 3,67 (83)$;

IC_{50} : 1,3 μM .

Método geral para acilação de N-([3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida com cloretos de ácido carboxílico:



Sob argônio, é adicionada, em gotas, ao cloreto de ácido correspondente 2,5 eq.) uma solução de cerca de 0,1 molar de N-([3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (do exemplo

- 149) (1,0 eq.) em dicloroemtano absoluto/piridina (19:1). A mistura é agitada durante a noite, antes de ser misturada com cerca de 5 eq. de PS-Trisamina (Argonaut Technologies) e 2 ml de diclorometano absoluto. Depois de leve agitação por 1 h, filtra-se e concentra-se o produto de filtração. Opcionalmente, dá-se uma purificação dos produtos por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo foram preparados:

Exemplo 155

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

- 10 LC-MS: $m/z(\%) = 394$ (M+H, 100);
LC-MS (método 6): $rt(\%) = 3,25$ (100).
 IC_{50} : 1,2 μ M.

Exemplo 156

5-Cloro-N-[(2-oxo-3-{4-[2-tienilcarbonil]amino}fenil)-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

- 15 LC-MS: $m/z(\%) = 462$ (M+H, 100);
LC-MS (método 6): $rt(\%) = 3,87$ (100).
 IC_{50} : 1,3 μ M.

Exemplo 157

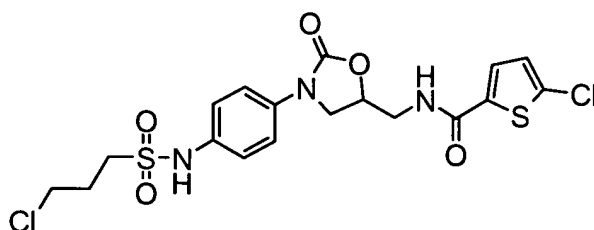
- 20 5-Cloro-N-[(3-{4-[(metoxiacetil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

LC-MS: $m/z(\%) = 424$ (M+H, 100);
LC-MS (método 6): $rt(\%) = 3,39$ (100).
 IC_{50} : 0,73 μ M.

- 25 Exemplo 158

N-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida

LC-MS: $m/z(\%) = 475$ (M+H, 100);
 IC_{50} : 0,46 μ M.

Exemplo 1595-Cloro-N-{{3-(4-{{(3-cloropropil)sulfonil}amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}-2-tiofencarboxamida

A uma solução refrigerada com gelo de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloreto de ácido 3-cloro-1-propanossulfônico e 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina em 3,5 ml de diclorometano absoluto são adicionados 35 mg (0,1 mmol) de N-{{3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (do exemplo 149). Após 35 min, a refrigeração com gelo foi removida e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, antes de serem adicionados 150 mg (cerca de 5,5 eq.) de PS-Triamina (Argonaut Technologies) e 0,5 ml de diclorometano. A suspensão é agitada ligeiramente por 2 h, filtrada (resina é lavada com diclorometano/metanol e o produto de filtração é concentrado. O produto é purificado por RP-HPLC preparativa. Rendimento 19,6 mg (40% teóricos).

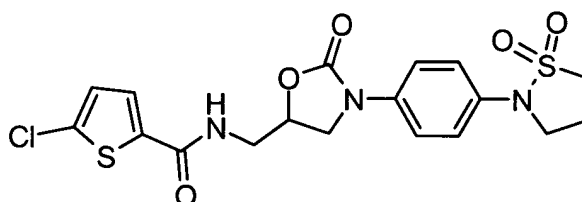
LC-MS: m/z(%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (método 5): rt(%) = 3,82 (91).

IC₅₀: 1,7 µM.

Exemplo 160

5-Cloro-N-{{3-[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}-2-tiofencarboxamida



Uma mistura de 13,5 mg (0,027 mmol) de 5-cloro-N-{{3-(4-{{(3-cloropropil)sulfonil}amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}-2-tiofencarboxamida (do exemplo 159) e 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato de potássio em

0,2 ml de DMF é aquecida por 2 h para 100°C. Depois do resfriamento, dilui-se com diclorometano e lava-se com água. A fase orgânica é secada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de camada fina preparativa (sílica-gel, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimento: 1,8 mg (14,4% teóricos).

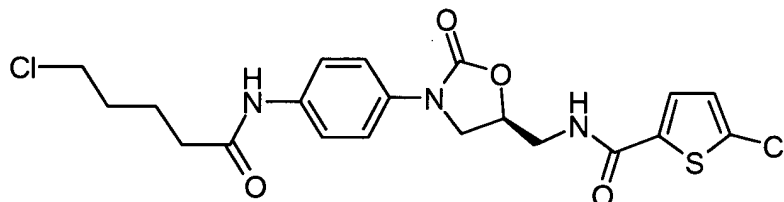
MS(ESI): $m/z(\%) = 456 (M+H, 15), 412 (100)$;

LC-MS (método 4): $rt(\%) = 3,81 (90)$.

IC₅₀: 0,14 µM.

Exemplo 161

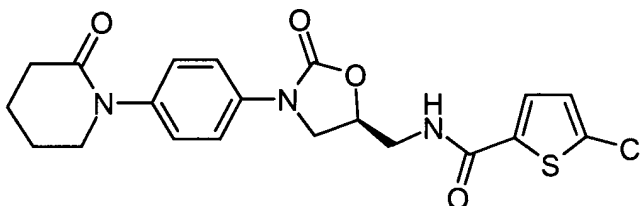
- 10 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Smp: 211°C

Exemplo 162

- 15 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-oxo-3-{4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



- 0,5 g (1,29 mmol) de N-[[[(5S)-3-(4-Aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida (do Exemplo 149) é dissolvido em 27 ml de tetra-hidrofurano e com 0,2 g (1,29 mmol) de cloreto de ácido 5-cloro valérico, assim como 0,395 ml (2,83 mmols) de trietilamina. Realiza-se evaporação a vácuo e cromatografia em sílica-gel com tolueno / acetato de etila: 1:1 -> gradiente de acetato de etila. Obtém-se um sólido de 315 mg (valor teórico de 52%).

smp: 211 °C.

Sob condições inertes, são adicionados a 5 ml de DMSO 30 mg de NaH de 60% em óleo de parafina e aquecidos por 30 min até 75°C, até o término do desenvolvimento de gases. Subsequentemente, adiciona-se, em gotas, uma solução de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-cloro-

5 pentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida (do exemplo 161) em 5 ml de cloreto de metileno e agita-se durante a noite à temperatura ambiente. A reação é interrompida e a mistura é despejada em 100 ml de água e extraída com éster acético. A fase orgânica concentrada é cromatografada sobre uma coluna RP-8 e extraída com acetonitrila/água. São

10 obtidos 20 mg (valor teórico de 7,5%) do composto visado.

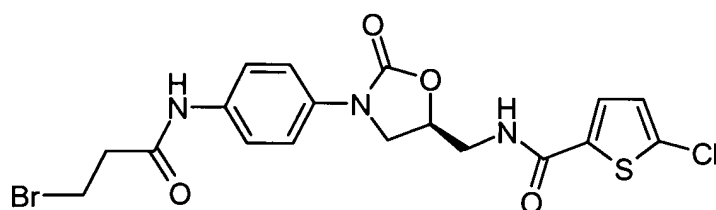
Smp.: 205°C

RMN(300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,85 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, tiofeno), 7,26 (d, 2H, 7,5 (d, 2H), 2,68 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (t, 1H, CONH).

15 IC₅₀: 2,8 nM

Exemplo 163

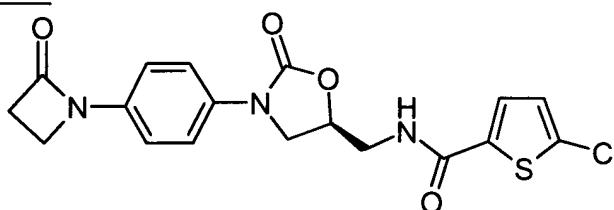
5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-5-bromopropionil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



é obtido analogamente do exemplo 149.

20 Exemplo 164

5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida



é obtido de modo análogo por ciclização do composto de bromopropionila de

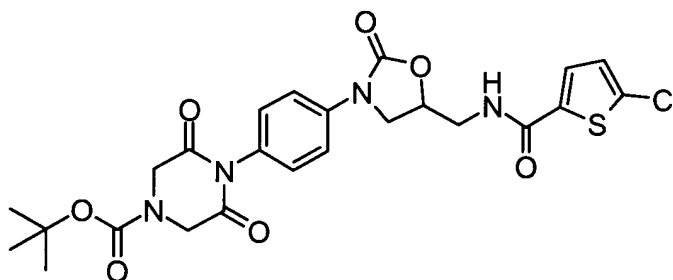
25 cadeia aberta do exemplo 163 por meio de NaH/DMSO.

MS(ESI): $m/z(\%) = 406 [M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

IC₅₀: 380 nM

Exemplo 165

4-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxilato de terc-Butila



A uma solução de 199 mg (0,85 mmol) de ácido Boc- iminodiacético, 300 mg (2,2 mmols) de HOBT, 0,66 ml (6 mmols) de N-metilmorfolino e 647 mg (1,7 mmol) de HBTU são adicionados 300 mg (0,85 mmol) de N-[[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]-5-cloro-2-tiofen-carboxamida em 6 ml de uma mistura de DMF e diclorometano (1:1). A mistura é agitada durante a noite, antes da lavagem com água, solução de cloreto de amônio saturada, solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, água e solução de cloreto de sódio saturada, antes da diluição com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica-gel (diclorometano/metanol 98:2). Rendimento: 134 mg (29% teóricos).

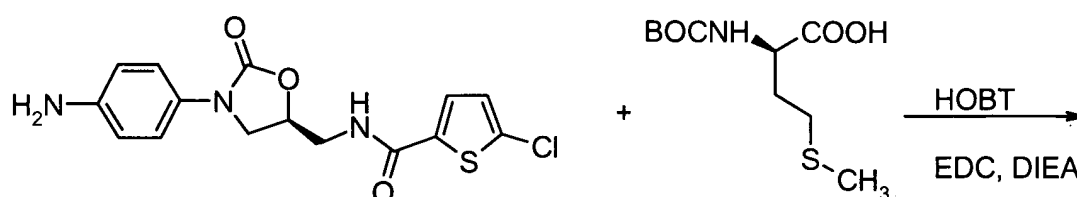
MS(ESI): $m/z(\%) = 571 (M+Na, 82)$, 493 (100);

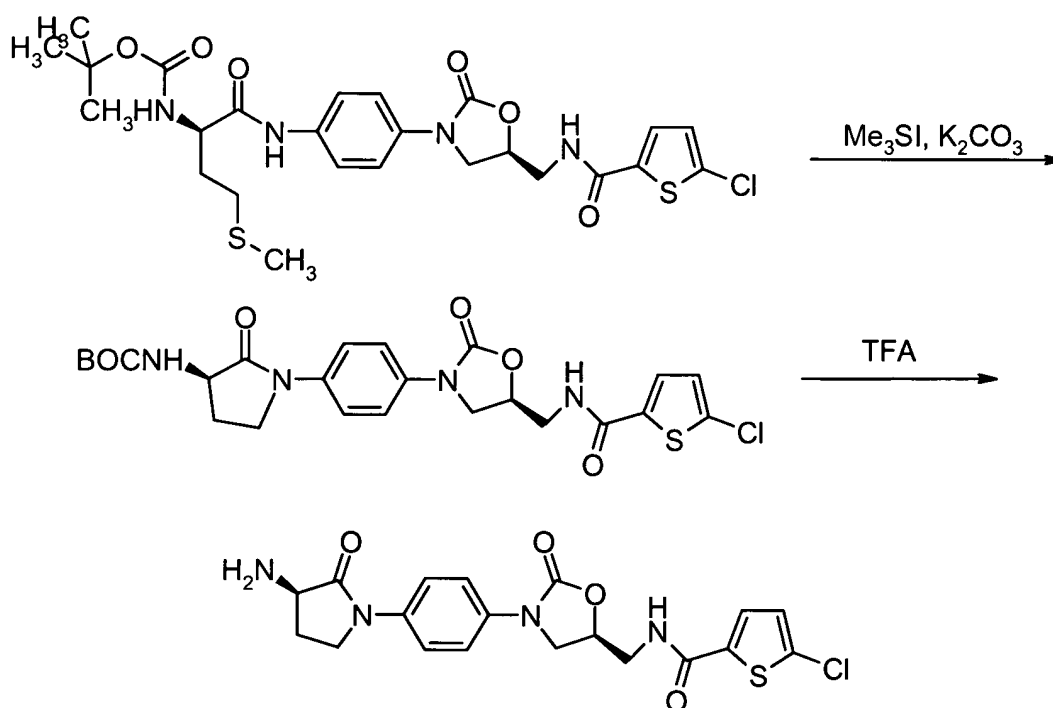
HPLC (método 3): $rt(\%) = 4,39$ (90).

IC₅₀: 2 μ M

Exemplo 166

Trifluoracetato de N-[(5S)-3-{4-[3R)-3-Amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il] metil]-4-cloro-2-tiofencarboxamida





N2(terc-Butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-D-metioninamida

429 mg (1,72 mmol) de N-BOC-D-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de N-[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil-5-cloro-2-tiofencarboxamida, e 527 mg (3,44 mmols) de hidrato de HOBt são dissolvidos em 35 ml de DMF, misturados, em gotas, com 660 mg (3,441 mmols) de cloridrato de EDCI e, subsequentemente, em gotas, com 689 mg (5,334 mmols) de N-etil-di-isopropilamina. Agita-se à temperatura ambiente por dois dias. A suspensão obtida é aspirada e o resíduo é lavado com DMF. Os produtos de filtração combinados são misturados com um pouco de sílica-gel, concentrados no vácuo e cromatografados em sílica-gel com um gradiente de tolueno-> T10EE7. São obtidos 170 mg (valor teórico de 17%) do composto visado, com um ponto de fusão de 183°C.

R_f(SiO₂, tolueno/éster acético = 1:1): 0,2

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H, SMe), 2,4-2,5 (m, 2H, parcialmente encoberto por DMSO), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,42 (d, parte de um sistema de AB, 2H), 7,7 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, CH₂NHCO), 9,93 (bs, 1H, NH).

(3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butila

170 mg (0,292 mmol) de N2-(terc-butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-D-metioninamida são dissolvidos em 2 ml de DMSO e misturados com 178,5 mg (0,875 mmol) de iodeto de trimetilsulfônio, bem como 60,4 mg (0,437 mmol) de carbonato de potássio e agitados por 3,5 horas a 80°C. Subsequentemente, concentra-se no alto vácuo e lava-se o resíduo com etanol. São obtidos 99 mg do composto visado.

10 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 7,15 (1H, tiofeno), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, parte de um sistema de AB, 2H), 7,65 (d, parte de um sistema de AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s largo, 1H).

15 Trifluoracetato de N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

97 mg (0,181 mmol) de terc-butil (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butila são suspensos em 4 ml de cloreto de metileno, adiciona-se 1,5 ml de ácido trifluoracético e agita-se por 1 hora à temperatura ambiente. Subsequentemente, concentra-se no vácuo e purifica-se por RP-HPLC (gradiente de acetonitrila/água/0,1% de TFA). Depois da concentração da fração correspondente, são obtidos 29 mg (37% teóricos) do composto visado, com um ponto de fusão de 241°C (decomp.).

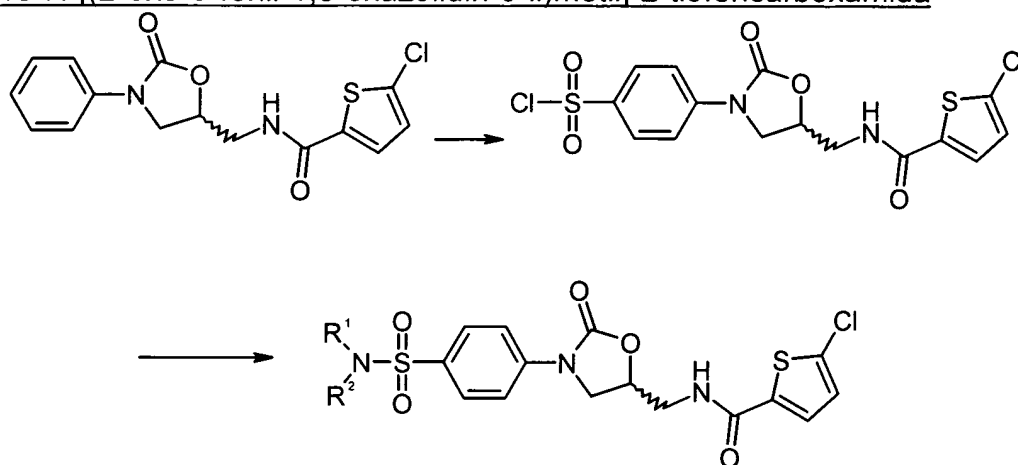
25 R_f(SiO₂EtOH/TEA = 17:1) 0,19

¹H-RMN(300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,92-2,2 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 1H, parcialmente encoberto pelo pico de DMSO), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,75-4,49 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,58 (d, parte de um sistema de AB, 2H), 7,7 (d, parte de um sistema de AB, 2H), 7,68 (d, 1H, tiofeno), 8,4 (s amplo, 1H, NH₃), 8,9 (t, 1H, NHCO).

30

Os exemplos 167 a 170 abaixo referem-se à introdução de grupos sulfonamida em oxazolidinonas substituídas com fenila

Método geral para preparação de sulfonamídas substituídas, partindo de 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



A ácido clorossulfônico (12 eq.) é adicionado, sob argônio, a 5°C, 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida (do exemplo 96). A mistura de reação é agitada por 2 h à temperatura ambiente e, subsequentemente, despejada sobre água gelada. O produto precipitado é filtrado, lavado com água e secado.

Subsequentemente, dissolve-se, sob argônio, à temperatura ambiente, em tetra-hidrofurano (0,1 mol/l) e mistura-se com a amina correspondente (3 eq.), trietilamina (1,1 eq.) e dimetilaminopiridina (0,1 eq.). A mistura de reação é agitada por 1-2 h e, subsequentemente, concentrada no vácuo. O produto desejado é purificado por meio de cromatografia rápida (misturas de diclorometano-metanol).

De modo análogo foram preparados:

Exemplo 167

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

MS(ESI): $m/z(\%) = 492 [M+H]^+$, 100), 470 $[M+H]^+$, 68), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%) = 4,34 (100)$.

IC_{50} ; 0,5 μM

Exemplo 168

5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-(metil-1-piperazinil)sulfonyl]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

MS(ESI): $m/z(\%) = 499 [M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 2): $rt(\%) = 3,3$ (100).

Exemplo 169

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

5 MS(ESI): $m/z(\%) = 484$ $[M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 2): $rt(\%) = 4,4$ (100).

Exemplo 170

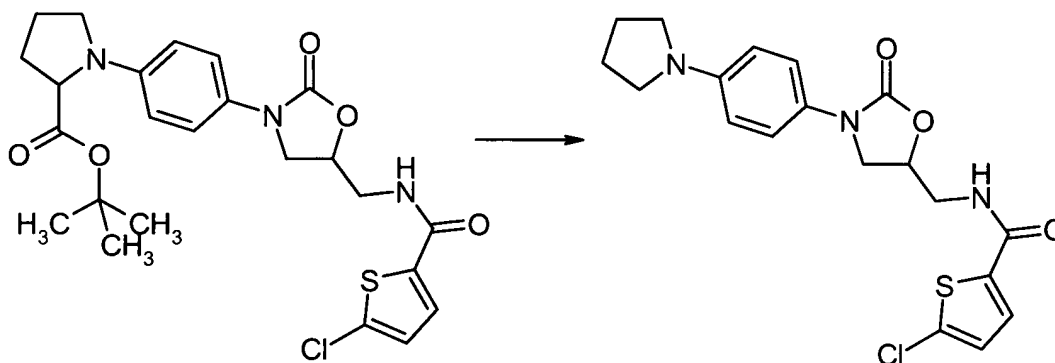
5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-hidróxi-1-piperidinil)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

10 MS(ESI): $m/z(\%) = 500$ $[M+H]^+$, 100), padrão de Cl;

HPLC (método 3): $rt(\%) = 3,9$ (100).

Exemplo 171

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



15 780 mg (1,54 mmol) de terc-butil-1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil) carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-prolinato são dissolvidos em 6 ml de diclorometano e 9 ml de ácido trifluoracético e a mistura é agitada por dois dias a 40°C. Depois, a mistura de reação é concentrada e misturada com éter e lixívia de sódio a 2N. A fase aquosa é concentrada e misturada com éter e ácido clorídrico a 2 N. A fase orgânica dessa extração é secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel ($CH_2Cl_2/EtOH/sol. NH_3$ aq. conc. = 100/1/0,1 a 20/1/0,1).

20

Foram obtidos 280 mg (40% teóricos) do produto.

MS(ESI): $m/z(\%) = 406$ (M+H, 100);

25 HPLC (método 4): $rt = 3,81$ min.

Parâmetros de HPLC e parâmetros de LC-MS nos dados de HPLC e LC-MS indicados nos exemplos precedentes (a unidade do tempo de retenção (rt) é minutos):

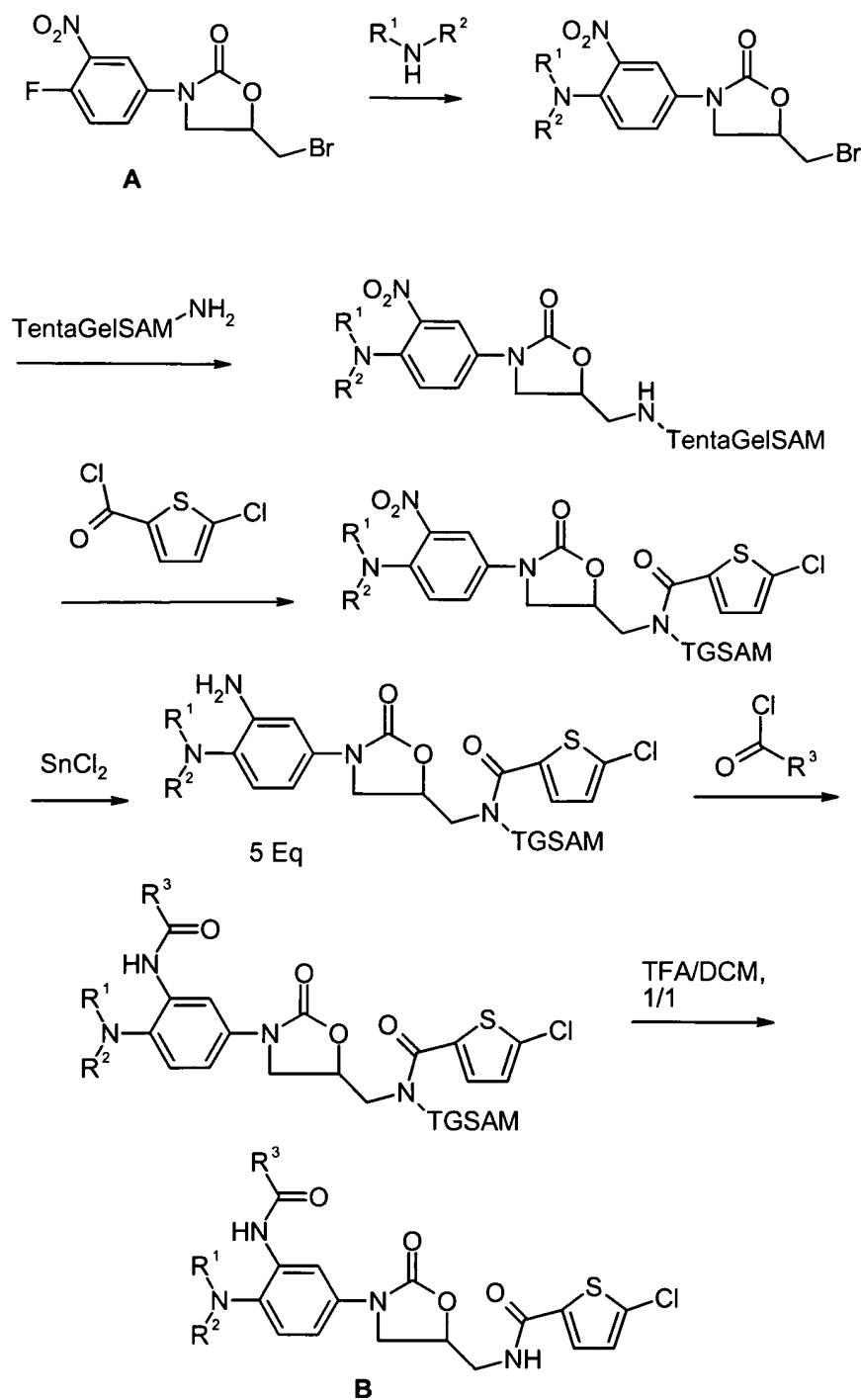
- [1] Coluna: Kromasil C18, temperatura L-R: 30°C, fluxo= 0,75 mlmin⁻¹, eluente: A = 0,01 M HClO₄, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98% de A ->4,5 min 10% de A ->6,5 min 10% de A
- [2] Coluna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30°C, fluxo= 0,75 mlmin⁻¹, eluente: A = 0,01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 90% de A ->4,5 min 10% de A ->6,5 min 10% de A
- [3] Coluna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30°C, fluxo= 0,75 mlmin⁻¹, eluente: A = 0,005 M HClO₄, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98% de A ->4,5 min 10% de A ->6,5 min 10% de A
- [4] Coluna: Symmetry C18 2,5x150 mm, forno de coluna: 50°C, fluxo= 0,6 mlmin⁻¹, eluente: A = 0,6 g de HCl de 30%/água, B = CH₃CN, gradiente: 0,0 min 90% de A ->4,0 min 10% de A ->9 min 10% de A
- [5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ
Coluna Symmetry C18 50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40°C, fluxo= 0,5 ml min⁻¹, agente de extração: A = CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico, eluente B = água + 0,1% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10% de A ->4,0 min 90% de A ->6 min 90% de A
- [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform
Coluna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40°C, fluxo= 0,5 ml min⁻¹, eluente: A = CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico, agente de extração B = água + 0,1% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10% de A ->4,0 min 90% de A ->6 min 90% de A
- [7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ
Coluna Symmetry C18 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40°C, fluxo= 0,5 ml min⁻¹, eluente: A = CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico, agente de extração B = água + 0,1% ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 5% de A -> 1 min 5% de A ->5 min 90% de A -> 6 min 90% de A

Método geral para preparação de oxazolidinonas da fórmula geral B por síntese assistida por fase sólida

As reações com diferentes produtos ligados por resina ocorreram em um conjunto de recipientes de reação separados.

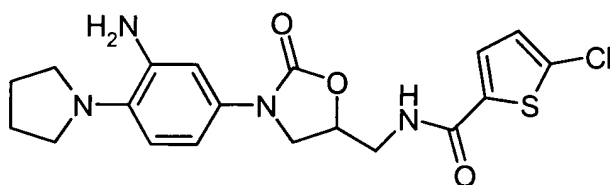
- 5 5-(Bromometil)-3-(4-flúor-3-nitrofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona A (preparada de epibromidrina e 4-flúor-3-nitrofenilisocianato com LiBr/Bu₃PO em xileno, analogamente a US 4128654, ex. 2) (1,20 g, 3,75 mmols) e etildisopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmols) foi dissolvido em DMSO (70 ml), misturado com uma amina secundária (1,1 eq., componente de amina 1) e
- 10 reagido por 5 h a 55°C. A essa solução foi adicionada resina TentaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) e reagidos por 48 h a 75°C. A resina foi filtrada e lavada repetidamente com metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) e éter dietílico e secada. A resina (5,00 g) foi suspensa em diclorometano (80 ml), misturada com 5-clorotiofen-2-cloreto de carboxílico [
- 15 preparado por reação de ácido 5-clorotiofen-2-ácido carboxílico (5 eq) e 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 eq) em DCM (20 ml), à temperatura ambiente, por 15 minutos] e reagida por 5 h à temperatura ambiente. A resina obtida foi filtrada e lavada repetidamente com MeOH, DCM e éter dietílico e secada. Subsequentemente, a resina foi suspensa em DMF/água (v/v 9:2,
- 20 80 ml), misturada com SnCl₂·2H₂O (5 eq) e reagida por 18 h à temperatura ambiente. A resina foi novamente lavada repetidamente com MeOH, DMF, água, DCM e éter dietílico e seca. Essa resina foi suspensa em DCM, misturada com DIEA (10 eq) e reagida a 0°C com um cloreto de ácido (5 eq de derivado de ácido 1) e reagida durante a noite à temperatura ambiente. Os
- 25 ácidos carboxílicos foram transformados, antes da reação, por reação com 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 eq, com relação ao ácido carboxílico) em DCM, à temperatura ambiente, por 15 min, nos cloretos de ácido correspondentes. A resina foi repetidamente lavada com DMF, água, DMF, MeOH, DCM e éter dietílico e secada. No caso do uso de aminoácidos protegidos com Fmoc como derivado de ácido 1, o grupo de proteção de Fmoc
- 30 foi separado na última etapa de reação por reação com piperidina/DMF (v/v, 1/4), à temperatura ambiente, por 15 minutos e a resina foi lavada com Me-

OH, DCM e éter dietílico e secada. Os produtos foram subsequentemente separados da fase sólida com ácido trifluoracético (TFA)/DCM (v/v, 1/1), a resina foi isolada por filtração e as soluções de reação foram concentradas. Os produtos brutos foram filtrados através de sílica-gel (DCM/MeOH, 9:1) e concentrados para obter um conjunto de produtos B.



Exemplo 172

N-({3-[3-Amino-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

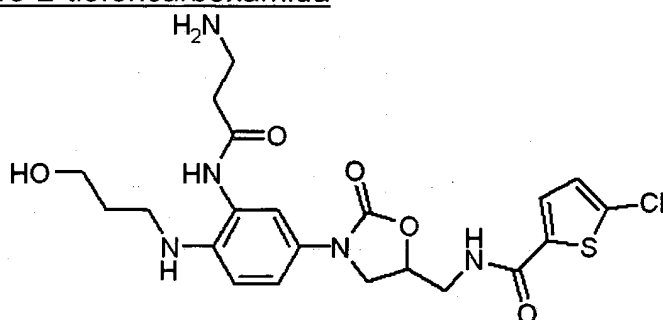


- Analogamente à instrução de trabalho geral para preparação dos derivados B, foram reagidos 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM com pirrolidina como derivado de amina 1. A anilina obtida depois da redução com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, foi separada, sem outra etapa de acilação, da fase sólida e concentrada. O produto bruto foi distribuído entre acetato de etila e solução de NaHCO_3 , a fase orgânica foi dessalinizada com NaCl , decantada e concentrada até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida no vácuo em sílica-gel (diclorometano/acetato de etila, 3:1 - 1:2).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,95-2,08, br, 4H; 3,15-3,30, br, 4H; 3,65-3,81, m, 2H; 3,89, ddd, 1H; 4,05, dd, 1H; 4,81, dddd, 1H; 6,46, dd, 1H; 6,90, dd, 1H; 6,99, dd, 1H; 7,03, dd, 1H; 7,29, d, 1H.

15 Exemplo 173

N-[(3-{3-(β -Alanilamino)-4-[(3-hidroxipropil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida



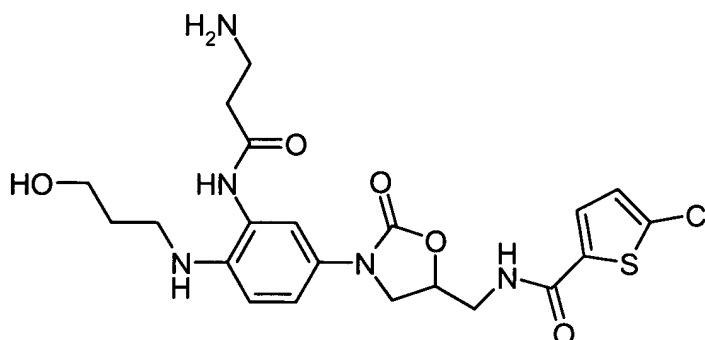
- Analogamente à instrução de trabalho geral para preparação dos derivados B, foram reagidos 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM com azetidina como derivado de amina 1 e Fmoc- β -alanina como derivado de ácido 1. O produto bruto foi agitado por 48 h em metanol à temperatura ambiente e concentrado até a secagem. Esse produto bruto foi purificado por

Reversed Phase HPLC com um gradiente de água/TFA/acetonitrila.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,31, tt, 2H; 3,36, t, 2H; 3,54, t, 2H; 3,72, dd, 1H; 3,79, dd, 1H; 4,01, dd, 1H; 4,29, dd, 2H; 4,43, t, 2H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 4,48-7,55, m, 2H; 7,61, d, 1H; 7,84, d, 1H.

5 Exemplo 174

N-({3-[4-(3-Amino-1-pirrolidinil)-3-nitrofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

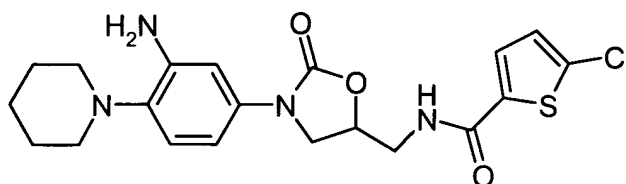


Analogamente à instrução de trabalho para preparação dos derivados B, foram reagidos 130 g (32,5 μmols) de resina TentaGel SAM com 3-pirrolidinilcarbamato de terc-butila como derivado de amina 1. O derivado de nitrobenzeno obtido depois da acilação com ácido 5-clorotiofencarboxílico foi separado da fase sólida e concentrado. Esse produto bruto foi purificado por Reversed Phase HPLC com um gradiente de água/TFA/acetonitrila.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OH): 2,07-2,17, m, 1H; 2,39-2,49, m, 1H; 3,21-3,40, m 2H; 3,45, dd, 1H; 3,50-3,60, m, 1H; 3,67, dd, 1H; 3,76, dd, 1H; 3,88-4,00, m, 2H; 4,14-4,21, t, 1H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 7,11, d, 1H; 7,52, d, 1H; 7,66, dd, 1H; 7,93, d, 1H.

Exemplo 175

N-({3-[3-Amino-4-(1-piperidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida



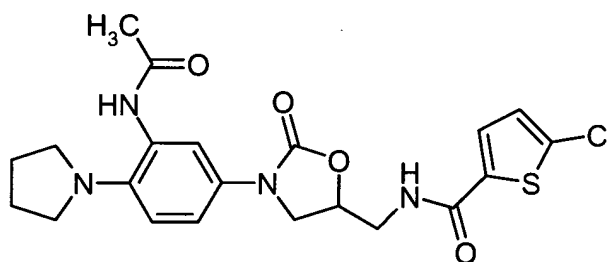
Analogamente à instrução de trabalho geral para preparação dos

derivados B, foram reagidos 130 g (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM com piperidina como derivado de amina 1. A anilina obtida depois da redução foi separada, sem outra etapa de acilação, da fase sólida e concentrada. Esse produto bruto foi purificado por Reversed Phase HPLC com um gradiente de água/TFA/acetonitrila.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OH): 1,65-1,75, m, 2H; 1,84-1,95, m, 4H; 3,20-3,28, m, 4H; 3,68, dd, 1H; 3,73, dd, 1H; 3,90, dd, 1H; 4,17, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,05, dd, 1H; 7,30-7,38, m, 2H; 7,50, d, 1H.

Exemplo 176

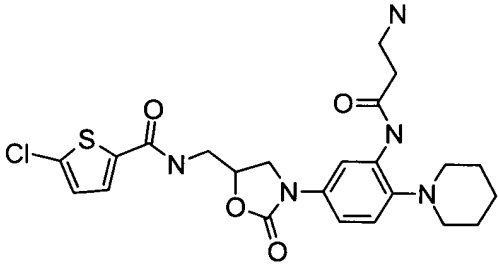
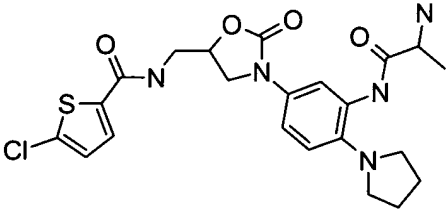
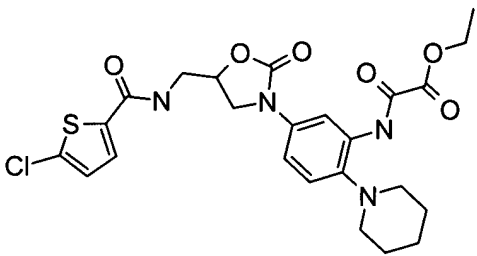
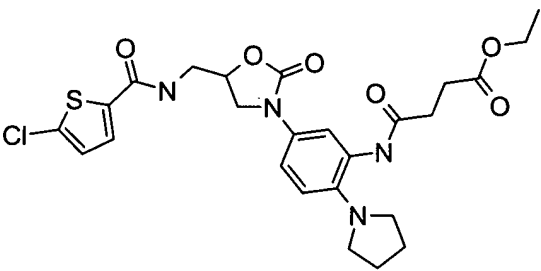
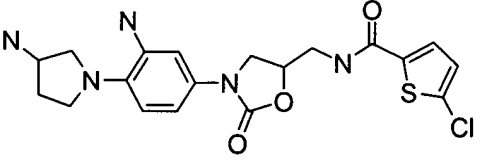
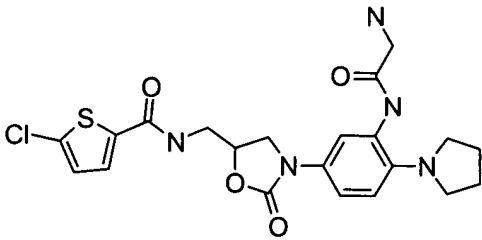
- 10 N-({3-[3-(Acetilmino)-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

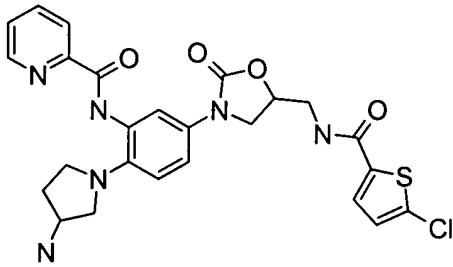
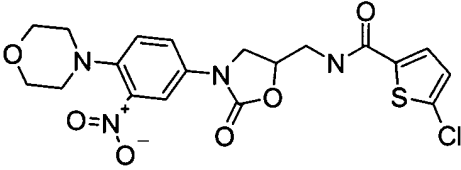
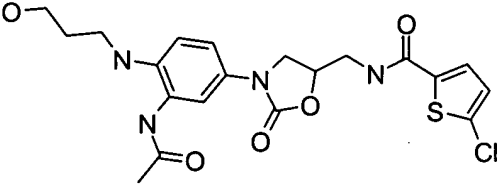
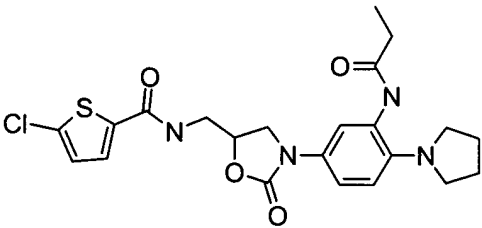
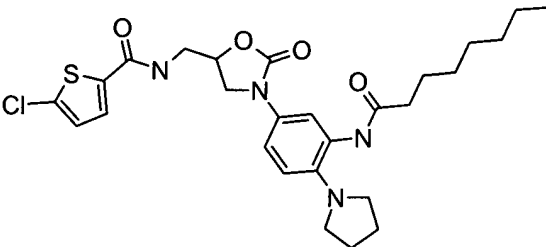
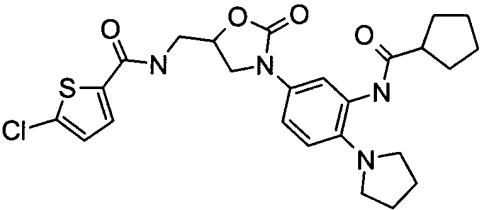
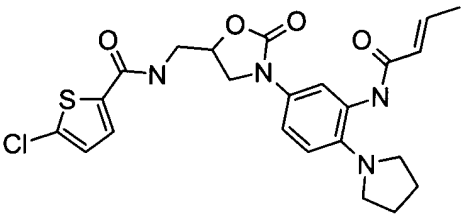


- 15 Analogamente à instrução de trabalho para preparação dos derivados B, foram reagidos 130 g (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM com pirrolidina como derivado de amina 1. O produto bruto foi distribuído entre acetato de etila e solução de NaHCO_3 , a fase orgânica foi dessalinizada com NaCl , decantada e concentrada até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida no vácuo em sílica-gel (diclorometano/acetato de etila, 1:1 - 0:1).

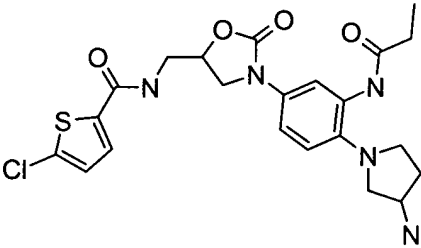
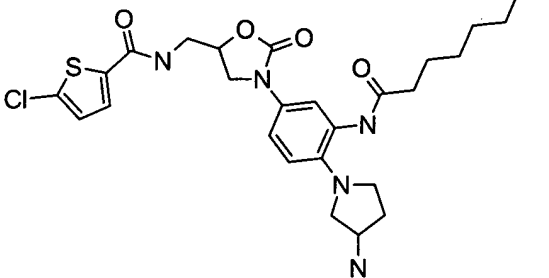
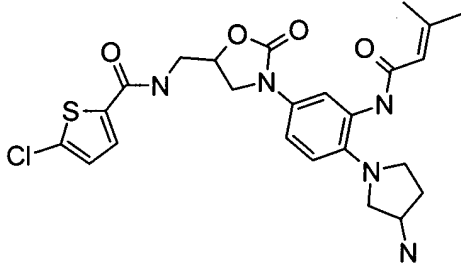
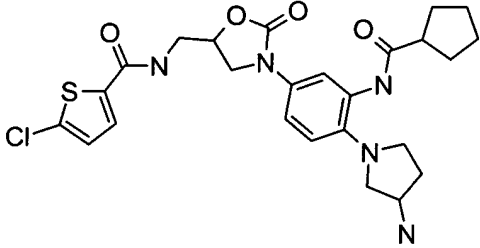
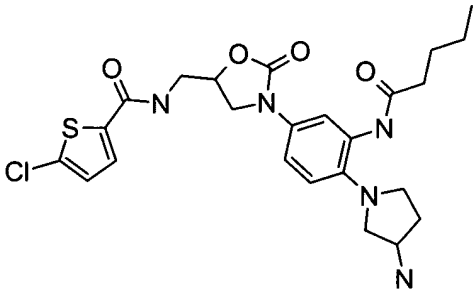
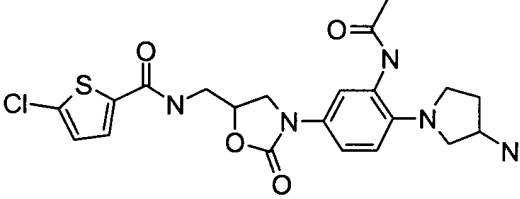
- 20 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OH): 1,93-2,03, br, 4H; 2,16, s, 3H; 3,20-3,30, br, 4H; 3,70, d, 2H; 3,86, dd, 1H; 4,10, dd, 1H; 4,14, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,07, d, 1H; 7,31, dd, 1H; 7,51, d, 1H; 7,60, d, 1H.

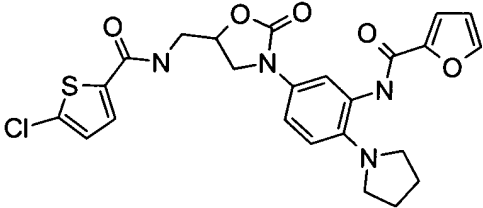
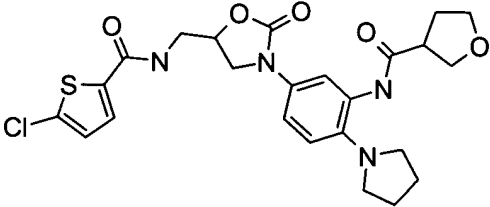
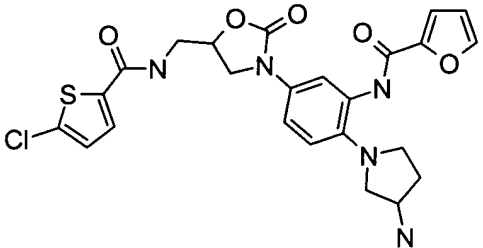
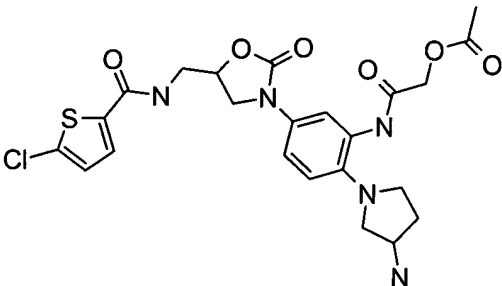
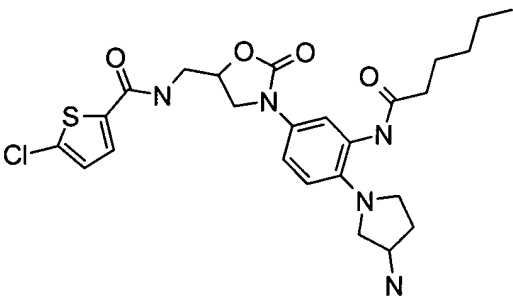
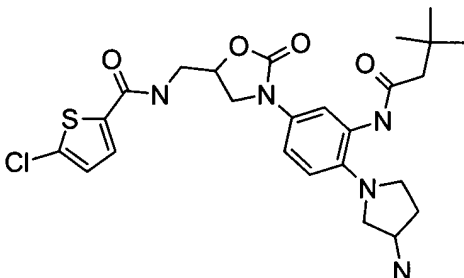
Analogamente à instrução de trabalho geral, foram preparados os seguintes compostos.

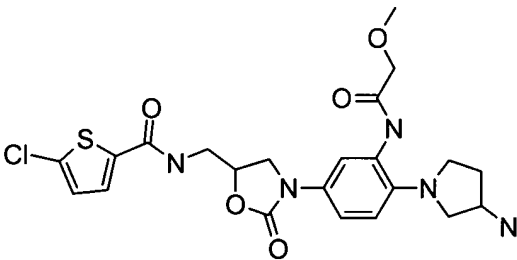
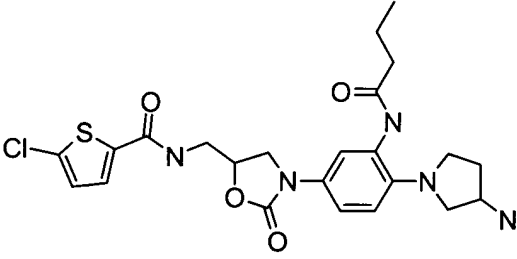
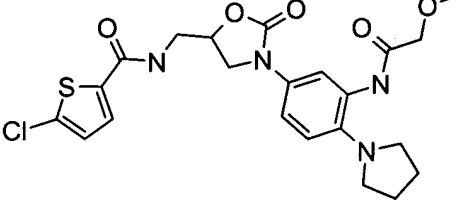
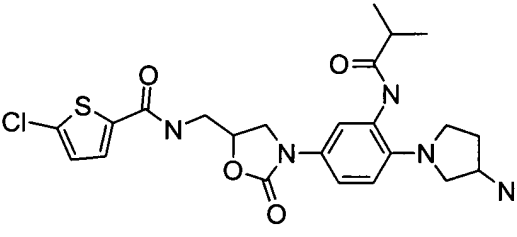
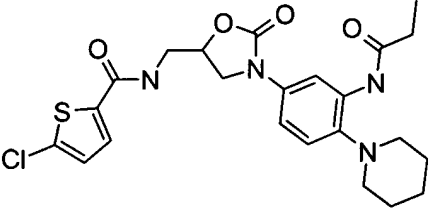
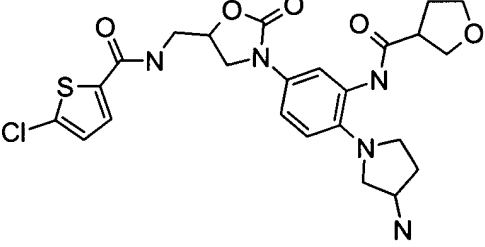
Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83
182		2,31	93,3

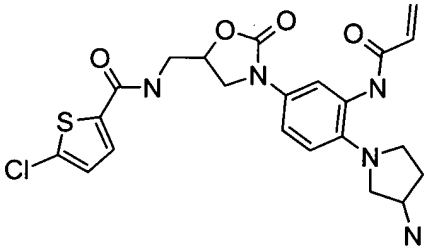
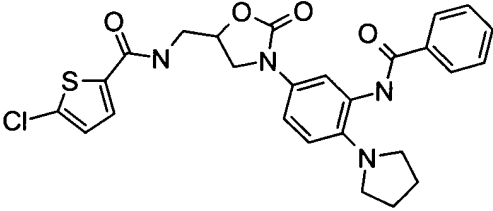
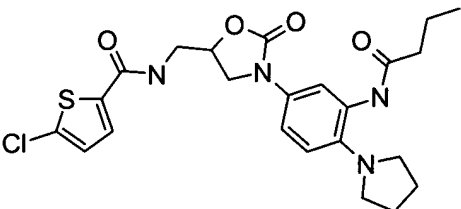
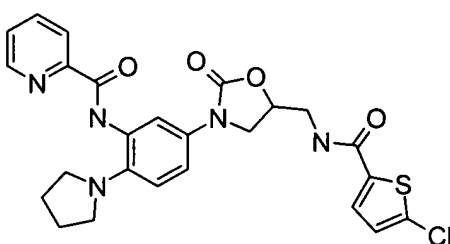
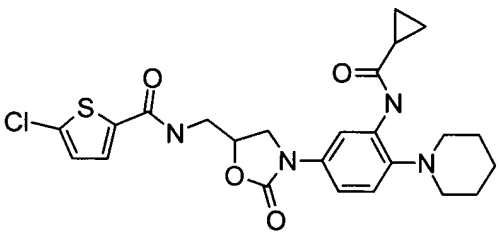
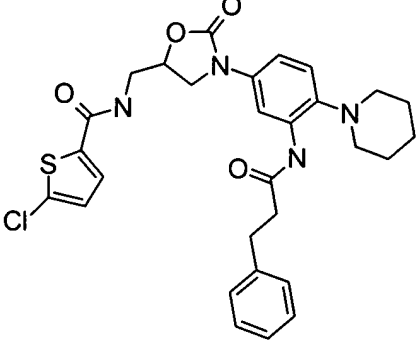
Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67

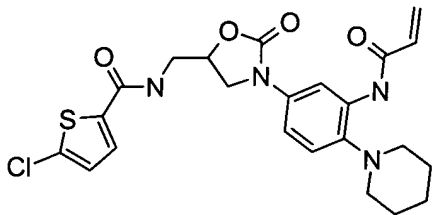
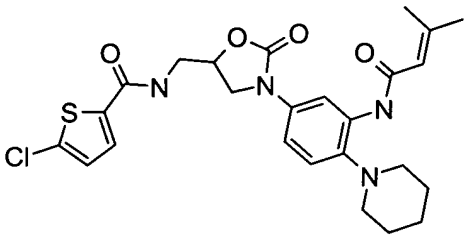
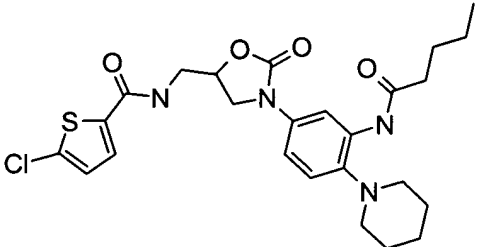
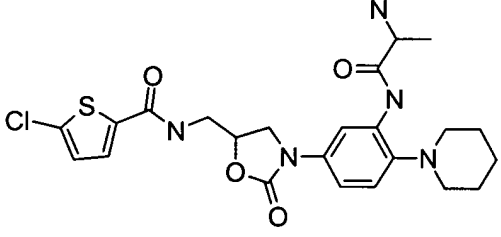
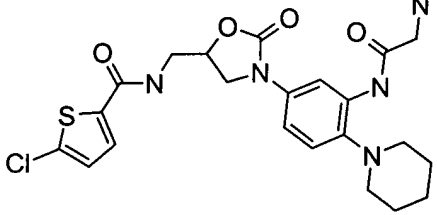
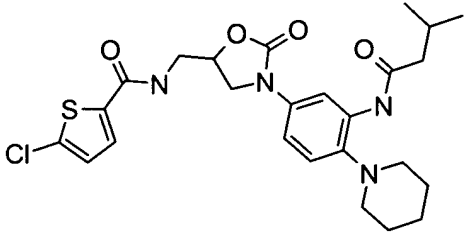
Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100

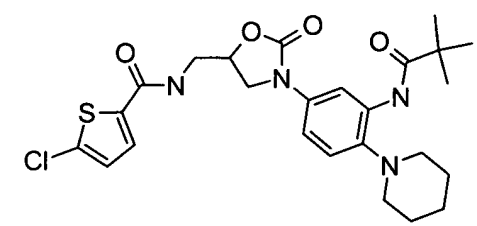
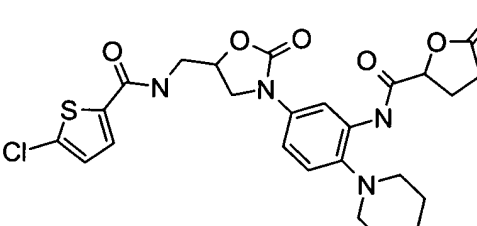
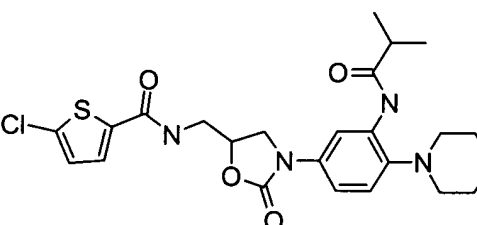
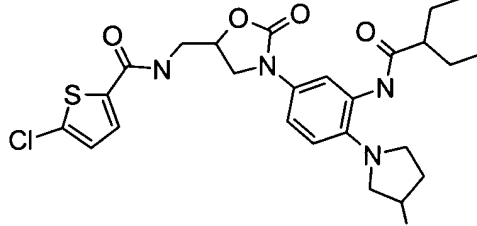
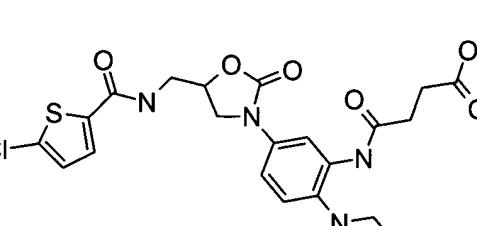
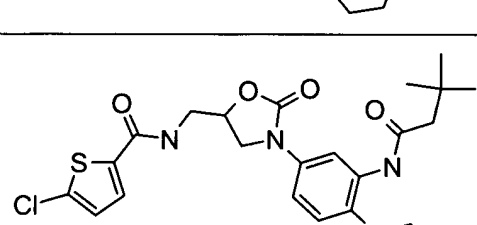
Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8

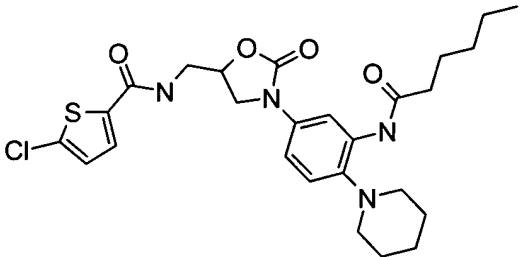
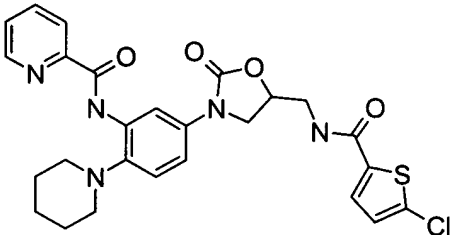
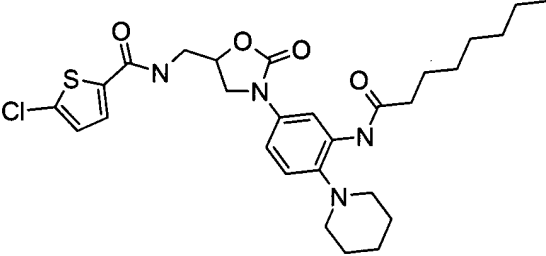
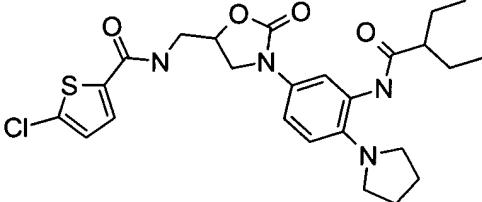
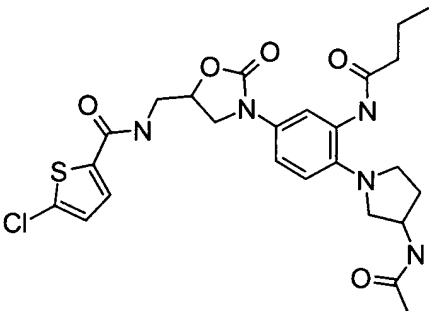
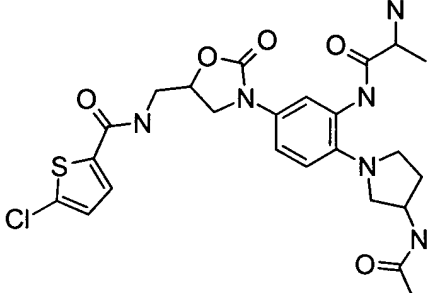
Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5

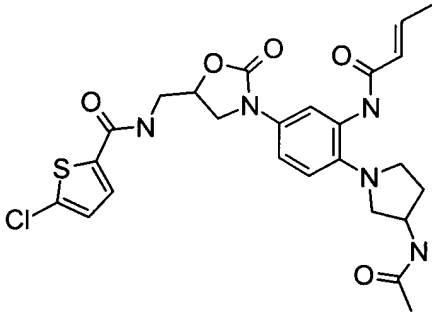
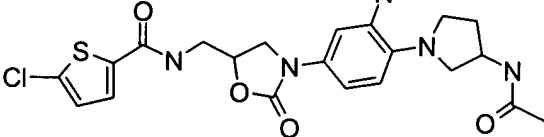
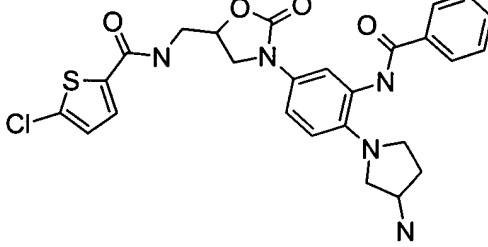
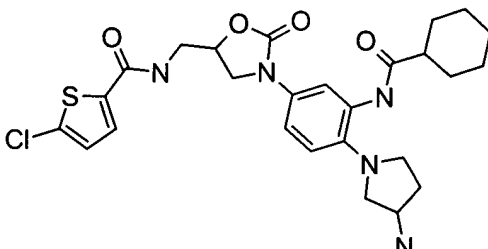
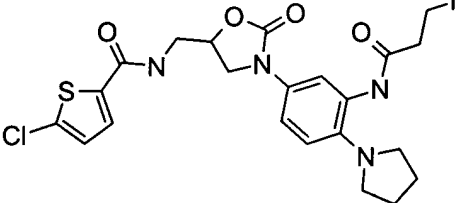
Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
232		4,85	74,9
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3

Exemplo	Estrutura	Tempo ret.	HPLC [%]
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Todos os produtos da síntese assistida por fase sólida foram caracterizados por meio de LC-MS. Para esse fim, foi usado, de acordo com o padrão, o seguinte sistema de separação: HP 1100 com detector de UV (208-400 nm), 40°C temperatura do forno, coluna Waters-Symmetry C18 (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), agente de extração A: 99,9% acetonitrila/0,1% de ácido fórmico, agente de extração B: 99,9% de água/0,1% de ácido fórmico; gradiente:

Tempo	A:%	B:%	fluxo
0,00	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

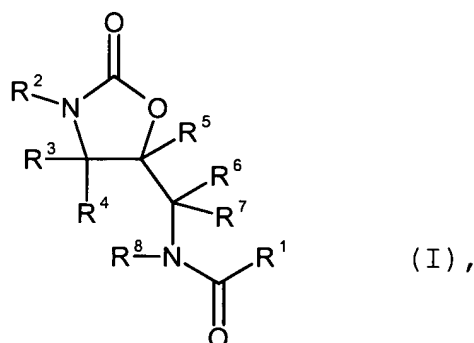
A detecção das substâncias deu-se por meio de um Micromass Quattro LCZ MS, ionização: ESI positivo/negativo.

Nas estruturas apresentadas acima, que contêm o ou os radicais

5 ,  ou -O, sempre se quer dizer uma função ,  ou -OH.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula (I)



na qual

5 R¹ representa 2-tiofeno, que está substituído na posição 5 por um radical do grupo cloro, bromo, metila ou trifluormetila,

 R² representa D-A:

sendo que:

 o radical "A" representa fenileno;

10 o radical "D" representa um heterociclo saturado de 5 ou 6 membros,

 que está ligado através de um átomo de nitrogênio com "A",

 que na vizinhança imediata do átomo de nitrogênio de ligação possui um grupo carbonila e

15 no qual um membro de carbono anelar pode estar substituído por um heteroátomo da série S, N e O;

sendo que

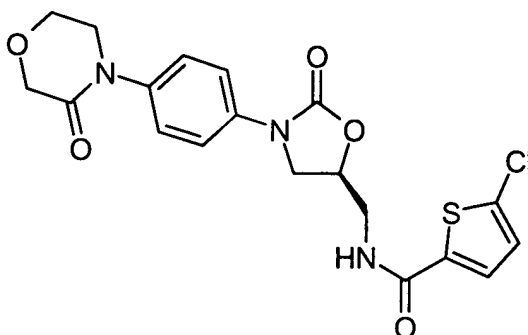
 o grupo "A" definido acima pode estar mono- ou dissustituído na posição meta, com relação à ligação à oxazolidinona, com um radical do grupo flúor, cloro, nitro, amino, trifluormetila, metila ou ciano,

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ representam hidrogênio, ou um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais,

 o referido uso sendo caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias.

25 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato

de que o composto da fórmula (I) é 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofencarbamida da fórmula



ou um de seus sais, solvatos ou solvatos dos sais.

3. Uso de um composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou de um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de síndromes de oclusão, particularmente, síndromes de oclusão que se formam na pele e em outros órgãos, de formas primárias das microangiopatias trombóticas (TMA), particularmente, da púrpura trombótica-trombocitopênica (TTP) e da síndrome hemolítica-urêmica (HUS), de formas secundárias da TMA, particularmente, depois de infecções, ingestão de medicamentos, endocardite, collagenoses, malignomas, transplantes e na gravidez, de microangiopatias diabéticas, particularmente, retinopatia diabética, glomerulopatia, distúrbios tróficos e gangrena diabética, de doenças oclusivas venosas do fígado, vasculite cerebral, e microtromboses da placenta, bem como os repetidos abortos daí resultantes.

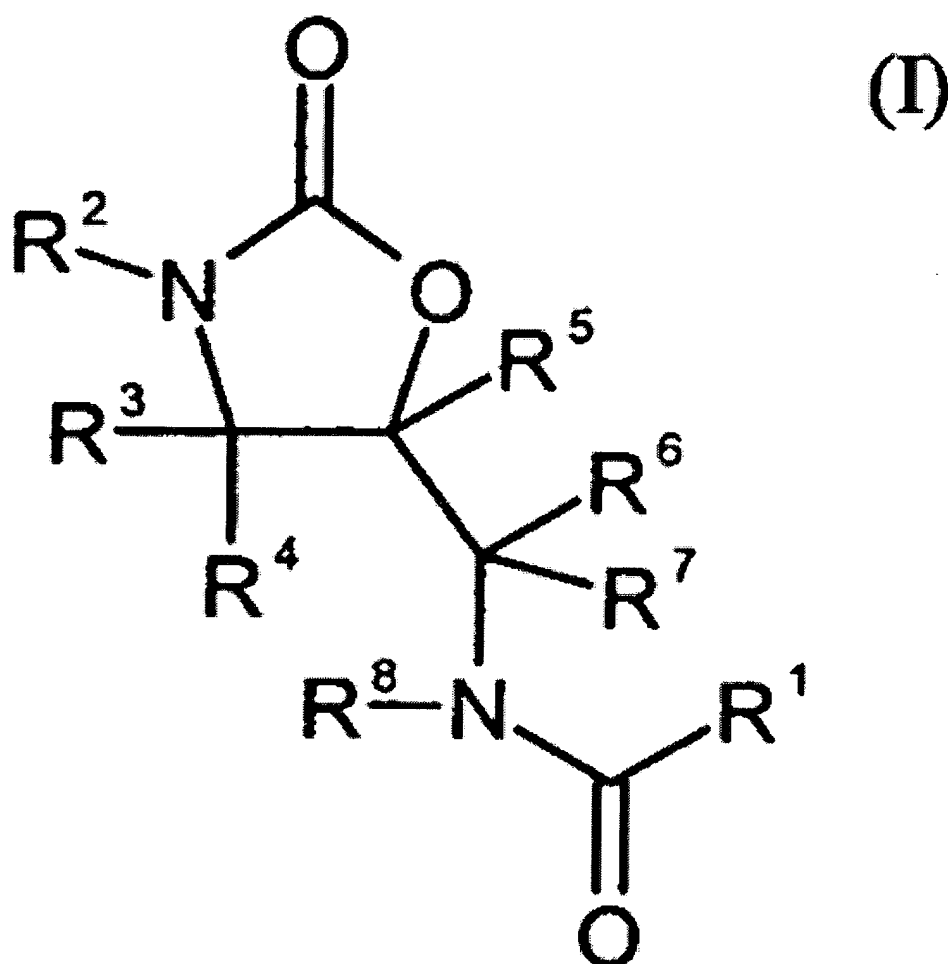
4. Uso de um composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou de um de seus solvatos e solvatos dos sais, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de erupções capilares nocivas, que se formam em microangiopatias.

5. Método para controle de microangiopatias em pessoas e animais caracterizado pelo fato de que é para por administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, tal como definido na reivindicação 1 ou 2, ou de um medicamento que contém pelo menos um composto,

tal como definido na reivindicação 1 ou 2, em combinação com um adjuvante inerte, atóxico, farmacologicamente apropriado.

- 5 6. Método para controle de erupções capilares nocivas, que se formam em microangiopatias em pessoas e animais, caracterizado pelo fato de que é para por administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, tal como definido na reivindicação 1 ou 2, ou de um medicamento, que contém pelo menos um composto, tal como definido na reivindicação 1 ou 2, em combinação com um adjuvante inerte, atóxico, farmacologicamente apropriado.

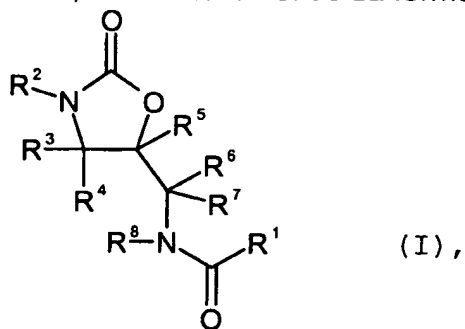
PI 0617202-4



RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O CONTROLE DE MICROANGIOPATIAS".

A presente invenção refere-se ao uso de inibidores seletivos do
5 fator Xa, particularmente, de oxazolidinonas da fórmula (I),



para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias, bem como seu uso para produção de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia de microangiopatias.