



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

(21) **PI0708064-6 A2**

(22) Data de Depósito: 06/02/2007  
(43) Data da Publicação: 17/05/2011  
(RPI 2106)



\* B R P I 0 7 0 8 0 6 4 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 413/14  
A61P 7/02  
A61K 31/422

(54) Título: **COMPOSTOS DERIVADOS DE PRO-FÁRMACOS DE AMINOACILA, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO MEDICAMENTO, BEM COMO USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS**

(30) Prioridade Unionista: 16/02/2006 DE 10 2006 007 146.8

(73) Titular(es): Bayer Healthcare AG

(72) Inventor(es): Elisabeth Perzborn, Han-Georg Lerchen, Joerg Keldenich, Karl-Heinz Schlemmer, Ursula Krenz

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007001135 de 06/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/093328 de 23/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DE PRÓ-FÁRMACOS DE AMINOACILA, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, MEDICAMENTO, BEM COMO USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS. O presente pedido refere-se a derivados de profármacos de 5- cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-114-(3-oxo-morfolin-4-il)fenil]-1 ,3-oxazolidin-5-il}me- til)tiófen-2-carboxamida, processos para sua preparação, seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, bem como seu uso para a fabricação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente de doenças tromboembólicas.

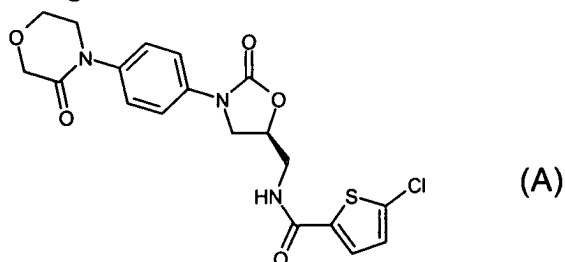
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DERIVADOS DE PRÓ-FÁRMACOS DE AMINOACILA, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, MEDICAMENTO, BEM COMO USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS**".

5 A presente invenção refere-se a derivados de profármacos de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida, processos para sua preparação, seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, bem como seu uso para a fabricação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especi-  
10 almente de doenças tromboembólicas.

Profármacos são derivados de uma substância ativa, que passam, *in vivo*, por uma biotransformação de um ou mais estágios de tipo enzimático e/ou químico, antes da própria substância ativa ser liberada. Em geral, um radical profármaco é utilizado para melhorar o perfil de propriedades da substância ativa que lhe serve de base [P. Etmayer et al., *J. Med. Chem.* 47, 2393 (2004)]. Para obter um ótimo perfil de efeitos, nesse caso, o design do radical profármaco, do mesmo modo como o mecanismo de liberação aspirado, precisam ser ajustados com muita exatidão em relação à substância ativa individual, a indicação, o local do efeito e o rumo de aplicação. Um grande número de medicamentos é administrado como profármaco, que em relação à substância ativa que lhe serve de base, apresenta uma melhor biodisponibilidade obtida, por exemplo, por uma melhora do perfil físico-químico, especialmente da solubilidade, das propriedades de absorção ativas ou passivas ou da distribuição específica nos tecidos. Da vasta literatura sobre profármacos, seja mencionado, por exemplo: H. Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

A 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida [BAY 59-7939, composto (A)] é um inibidor direto, de efeito oral do fator Xa de serina-protease, o qual exerce uma função essencial na regulação da coagulação do sangue. O composto se encontra atualmente em teste clínico concentrado como possível nova subs-

tância ativa de medicamento para a prevenção e terapia de doenças tromboembólicas [S. Roehrig et al., *J. Med. Chem.* **48**, 5900 (2005)].

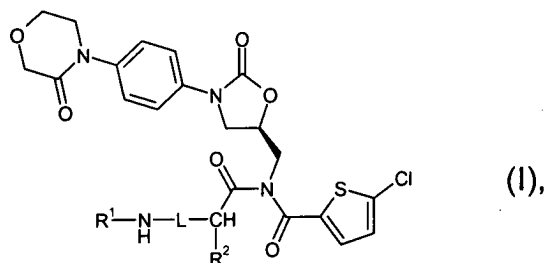


Contudo, o composto (A) apresenta somente uma solubilidade limitada em água e meios fisiológicos, o que dificulta, por exemplo, uma aplicação intravenosa da substância ativa. Conseqüentemente, o objeto da presente invenção, foi uma identificação de derivados ou profármacos do composto (A), que possuem uma melhor solubilidade nos meios mencionados e simultaneamente após a aplicação, permitem uma liberação controlada da substância ativa (A) no corpo do paciente.

No WO 2005/028473 são descritos profármacos de aciloximetil-carbamato de oxazolidinonas, que servem para aumentar a biodisponibilidade oral. No WO 01/00622 são publicados profármacos de acila de inibidores de carbamato da inosin-5'-monofosfato-desidrogenase. Um outro tipo de profármacos de amida para oxazolidinonas, que liberam a substância ativa que lhe serve de base através de um mecanismo de ativação em vários estágios, está descrito no WO 03/006440.

O objeto da presente invenção são compostos da fórmula geral

(I)



20

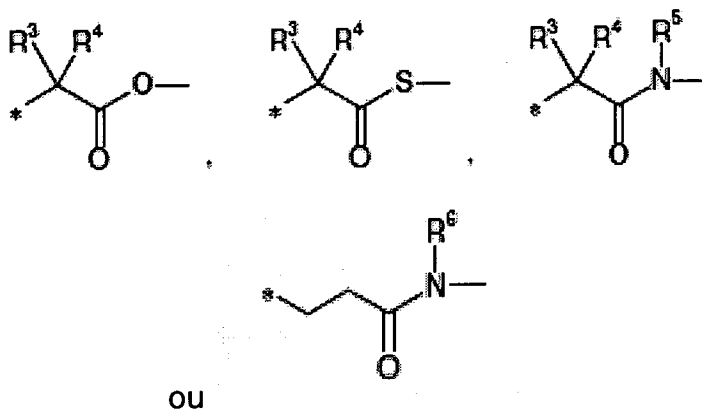
na qual

$R^1$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, que pode ser substituída com hidróxi ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi,

$R^2$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila

25 e

L representa um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila, no qual um grupo CH<sub>2</sub> pode ser trocado por um átomo de O ou representa um grupo da fórmula



nas quais

5 \* representa o ponto de ligação com o átomo de X,  
R<sup>3</sup> representa o grupo lateral de um α-aminoácido natural ou de seus homólogos ou isômeros

ou

10 R<sup>3</sup> está ligado com R<sup>1</sup> e os dois juntos formam um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,

R<sup>4</sup> representa hidrogênio ou metila,

R<sup>5</sup> representa (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila

e

15 R<sup>6</sup> representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Compostos de acordo com a invenção, são compostos da fórmula (I) e seus sais, solvatos e solvatos dos sais, os compostos abrangidos pela fórmula (I) das fórmulas mencionadas a seguir e seus sais, solvatos e solvatos dos sais bem como os compostos abrangidos pela fórmula (I) mencionados, mencionados a seguir como exemplos de concretização e seus sais, solvatos e solvatos dos sais, desde que no caso dos compostos abrangidos pela fórmula (I), mencionados abaixo, já não se trate de sais, solvatos e solvatos dos sais.

25 Dependendo de sua estrutura, os compostos de acordo com a invenção, podem existir em formas estereoisoméricas (enantiômeros, diastereômeros). Por isso, a invenção abrange os enantiômeros ou diastereôme-

ros e suas respectivas misturas. Os componentes estereoisomericamente homogêneos podem ser isolados dessas misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros de maneira conhecida.

5 Conquanto os compostos de acordo com a invenção, podem ocorrer em formar tautômeras, a presente invenção compreende todas as formas tautômeras.

Como sais no âmbito da presente invenção, preferem-se sais fisiologicamente inofensivos dos compostos de acordo com a invenção. Também são compreendidos sais, que não são propriamente adequados  
10 para aplicações farmacêuticas, contudo, por exemplo, podem ser usados para o isolamento ou purificação dos compostos de acordo com a invenção.

Sais fisiologicamente inofensivos dos compostos de acordo com a invenção, compreendem sais de adição de ácidos de ácidos minerais, ácidos carboxílicos e ácidos sulfônicos, por exemplo, sais do ácido clorídrico,  
15 ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico e ácido benzoico.

20 Como solvatos no âmbito da presente invenção, designam-se aquelas formas dos compostos de acordo com a invenção, que em estado sólido ou líquido formam um complexo através da coordenação com moléculas de solventes. Hidratos são uma forma especial dos solvatos, nos quais a coordenação é efetuada com água. Como solvatos no âmbito da presente  
25 invenção, preferem-se os hidratos.

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

No âmbito da invenção, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila e (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquila representam um radical alquila em cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 ou 1 a 3  
30 átomos de carbono. Prefere-se um radical alquila em cadeia linear com 1 a 3 átomos de carbono. Por exemplo e preferivelmente, sejam mencionados: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila.

No âmbito da invenção, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi representam um radical alcóxi em cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Por exemplo e preferivelmente, sejam mencionados: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, *terc*-butóxi.

5 No âmbito da invenção, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila representa um radical alquila divalente em cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Prefere-se um radical alcanodi-ila em cadeia linear com 2 a 4 átomos de carbono. Por exemplo e preferivelmente, sejam mencionados: metileno, 1,2-etileno, etan-1,1-di-ila, 1,3-propileno, propan-1,1-di-ila, propan-1,2-di-ila, propan-2,2-di-  
10 ila, 1,4-butileno, butan-1,2-di-ila, butan-1,3-di-ila, butan-2,3-di-ila.

O grupo lateral de um  $\alpha$ -aminoácido no significado de R<sup>3</sup> compreende tanto os grupos laterais dos  $\alpha$ -aminoácidos que ocorrem naturalmente, como também os grupos laterais de homólogos e isômeros desses  $\alpha$ -aminoácidos. Nesse caso, o  $\alpha$ -aminoácido pode estar presente tanto na configuração L, como também na D ou também como mistura da forma L e D.  
15 Como grupos laterais mencionam-se, por exemplo: hidrogênio (glicina), metila (alanina), propan-2-ila (valina), propan-1-ila (norvalina), 2-metilpropan-1-ila (leucina), 1-metilpropan-1-ila (isoleucina), butan-1-ila (norleucina), fenila (2-fenilglicina), benzila (fenilalanina), p-hidroxibenzila (tirosina), indol-3-ilmetila (triptofano), imidazol-4-ilmetila (histidina), hidroximetila (serina), 2-hidroxietila (homosserina), 1-hidroxietila (treonina), mercaptometila (cisteína), metiltio-  
20 metila (S-metilcisteína), 2-mercaptoetila (homocisteína), 2-metiltioetila (metionina), carbamoilmetila (asparagina), 2-carbamoiletila (glutamina), carboximetila (ácido asparagínico), 2-carboxietila (ácido glutamínico), 4-aminobutan-  
25 1-ila (lisina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ila (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-ila (ornitina), 3-guanidinopropan-1-ila (arginina), 3-ureidopropan-1-ila (citrulina). Grupos laterais de  $\alpha$ -aminoácido preferidos no significado de R<sup>3</sup> são hidrogênio (glicina), metila (alanina), propan-2-ila (valina), propan-1-ila (norvalina), imidazol-4-ilmetila (histidina), hidroximetila (serina), 1-hidroxietila (treonina),  
30 carbamoilmetila (asparagina), 2-carbamoiletila (glutamina), 4-aminobutan-1-ila (lisina), 3-aminopropan-1-ila (ornitina), 3-guanidino-propan-1-ila (arginina). Em cada caso, prefere-se a configuração L.

Quando radicais são substituídos nos compostos de acordo com a invenção, os radicais, desde que não especificado de outro modo, podem ser substituídos uma ou mais vezes. No âmbito da presente invenção vale, que para todos os radicais, que ocorrem várias vezes, seu significado é independente um do outro. Uma substituição com um ou dois substituintes iguais ou diferentes é preferida. A substituição com um substituinte é preferida de modo muito particular.

São preferidos compostos da fórmula (I), na qual

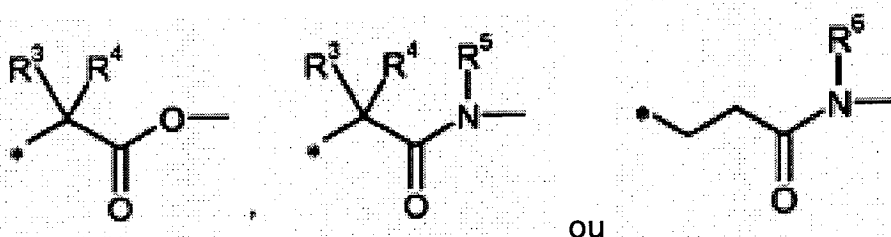
$R^1$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,

10  $R^2$  representa hidrogênio

e

L representa um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila ou um grupo da fórmula

mula



nas quais

15 \* representa o ponto de ligação com o átomo de N,

$R^3$  representa hidrogênio, metila, propan-2-ila, propan-1-ila, imidazol-4-ilmetila, hidroximetila, 1-hidroxietila, carbamoilmetila, 2-carbamoiletila, 4-aminobutan-1-ila, 3-aminopropan-1-ila ou 3-guanidinopropan-1-ila

20 ou

$R^3$  está ligado com  $R^1$  e os dois juntos formam um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,

$R^4$  representa hidrogênio ou metila,

$R^5$  representa metila

25 e

$R^6$  representa hidrogênio ou metila,

bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Nesse caso, os compostos da fórmula (I), na qual

$R^1$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquila, têm particular significado.

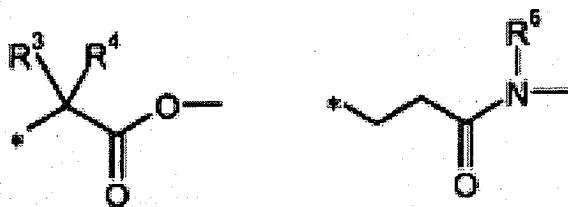
De particular significado são, também, compostos da fórmula (I), na qual

5 L representa um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila em cadeia linear. Particularmente preferidos são os compostos da fórmula (I), na qual

$R^1$  representa hidrogênio, metila ou n-butila,  
 $R^2$  representa hidrogênio

10 e

L representa um grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ou um grupo da fórmula



ou

em que

\* representa o ponto de ligação com o átomo N,

15  $R^3$  representa hidrogênio, metila, propan-2-ila, propan-1-ila, imidazol-4-ilmetila, hidroximetila, 1-hidroxietila, carbamoilmetila, 2-carbamoiletila, 4-aminobutan-1-ila, 3-aminopropan-1-ila ou 3-guanidinopropan-1-ila  
 ou

$R^3$  está ligado com  $R^1$  e os dois juntos formam um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,

20  $R^4$  representa hidrogênio ou metila

e

$R^6$  representa hidrogênio ou metila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Nesse caso, os compostos da fórmula (I), na qual

25  $R^1$  representa hidrogênio ou metila, têm significado particular.

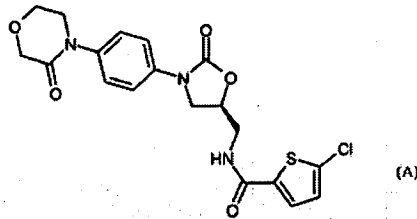
Os compostos da fórmula (I), na qual

L representa um grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

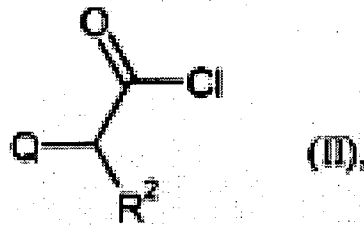
também têm significado particular.

Outro objeto da invenção é um processo para a preparação dos compostos da fórmula (I) de acordo com a invenção, caracterizado pelo fato de que ou

5 [A] o composto (A)



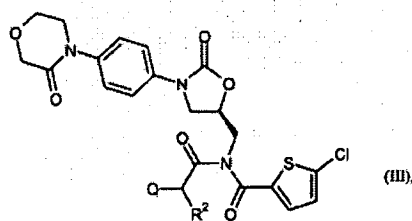
é transformado inicialmente em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (II)



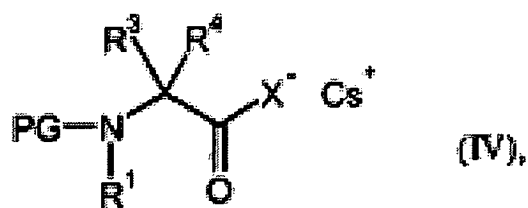
na qual  $R^2$  tem o significado mencionado acima e

10 Q representa um grupo de partida, tal como, por exemplo, cloro, bromo ou iodo,

para um composto da fórmula (III)

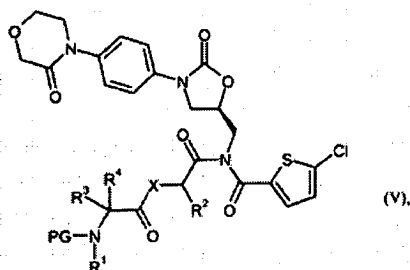


15 na qual Q e  $R^2$  têm os significados mencionados acima, depois, este é reagido em um solvente inerte com um sal de césio de um ácido  $\alpha$ -aminocarboxílico ou ácido  $\alpha$ -aminotiocarboxílico da fórmula (IV)



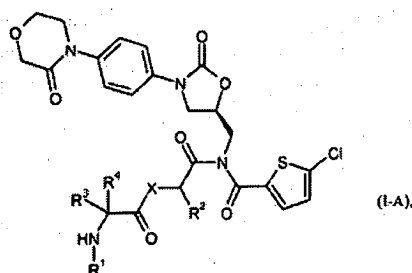
na qual  $R^1$ ,  $R^3$  e  $R^4$  têm em cada caso os significados mencionados acima,  
 PG representa um grupo protetor amino, tal como, por exemplo,  
*tert*-butoxicarbonila (Boc) ou benziloxicarbonila (Z)  
 e

5 X representa O ou S,  
 para formar um composto da fórmula (V)



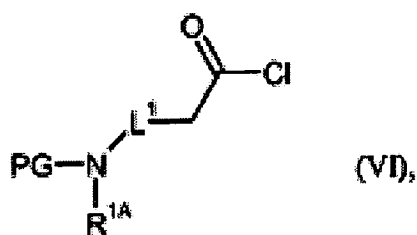
na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , PG e X têm em cada caso os significados menciona-  
 dos acima

e a seguir, o grupo protetor PG é removido por métodos usuais,  
 10 obtendo-se um composto da fórmula (I-A)



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e X têm em cada caso os significados mencionados  
 acima  
 ou

[B] o composto (A) é reagido em um solvente inerte na presença  
 15 de uma base com um composto da fórmula (VI)

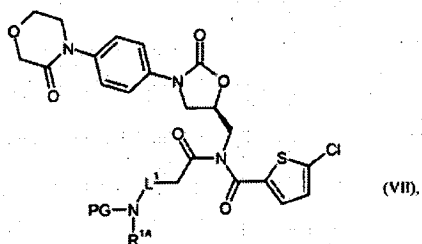


na qual PG tem o significado mencionado acima,

$R^{1A}$  representa (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, que pode ser substituída com hidróxi ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi

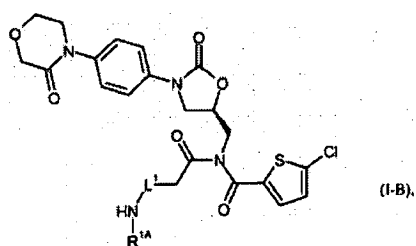
e

- 5  $L^1$  representa um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila, na qual um grupo CH<sub>2</sub> pode ser trocada por um átomo de O, para formar um composto da fórmula (VII)



na qual  $R^{1A}$ ,  $L^1$  e PG têm os significados mencionados acima e em seguida, o grupo protetor PG é removido por métodos usuais obtendo-se um compos-

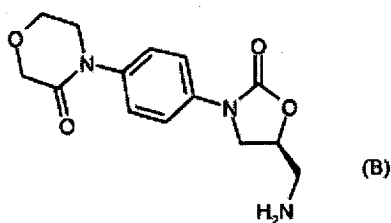
- 10 to da fórmula (I-B)



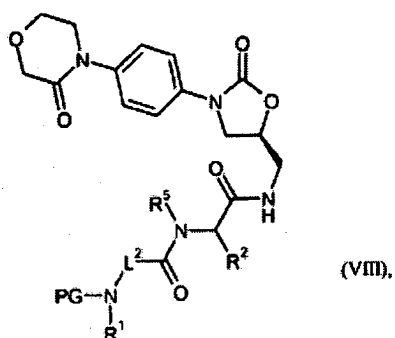
na qual  $R^{1A}$  e  $L^1$  têm os significados mencionados acima

ou

[C] o composto (B)



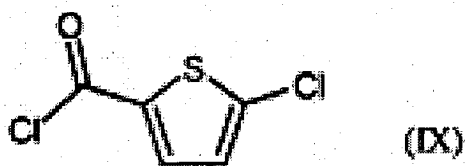
é transformado inicialmente por métodos padronizados da química de peptídeos para um composto da fórmula (VIII)



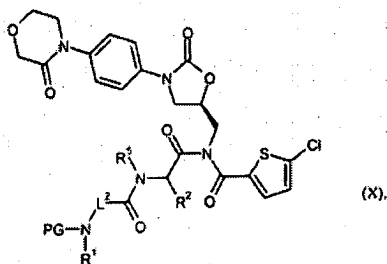
na qual PG, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>5</sup> têm em cada caso os significados mencionados acima e

- 5 L<sup>2</sup> representa um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ou CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> têm em cada caso os significados mencionados acima,

em seguida, este é reagido em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (IX)



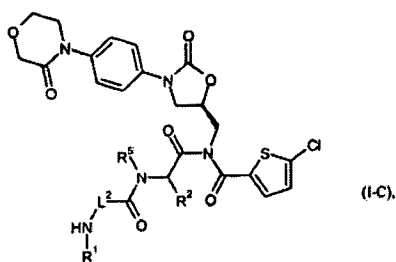
para formar um composto da fórmula (X)



- 10 na qual PG, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>5</sup> têm em cada caso os significados mencionados acima

e

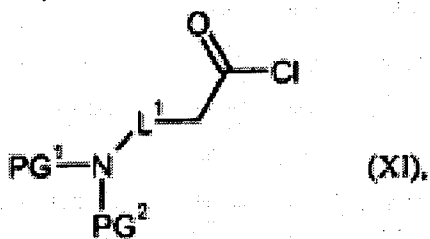
a seguir, o grupo protetor PG é removido por métodos comuns obtendo-se um composto da fórmula (I-C)



na qual  $L^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^5$  têm em cada caso os significados mencionados acima

ou

[D] o composto (A) é reagido em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (XI)

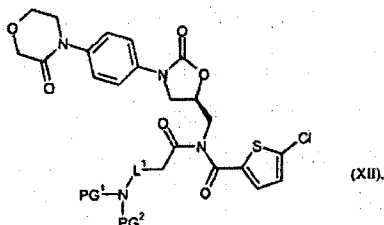


na qual

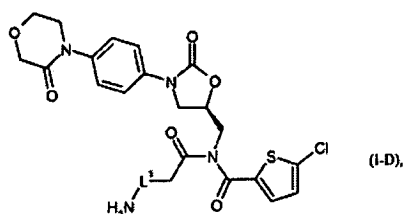
$L^1$  representa um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila, na qual um grupo CH<sub>2</sub> pode ser trocado por um átomo de O

e

$PG^1$  e  $PG^2$  independentes uns dos outros, representam um grupo protetor amino, tal como, por exemplo, *tert*-butoxicarbonila (Boc), benzyloxycarbonila (Z) ou *p*-metoxibenzila (PMB) e podem ser iguais ou diferentes, para formar um composto da fórmula (XII)



na qual  $L^1$ ,  $PG^1$  e  $PG^2$  têm em cada caso os significados mencionados acima e em seguida, os grupos protetores  $PG^1$  e  $PG^2$  são removidos por métodos normais, simultânea ou sequencialmente, obtendo-se um composto da fórmula (I-D)



na qual  $L^1$  tem o significado mencionado acima e os compostos da fórmula (I-A), (I-B), (I-C) ou (I-D) resultantes em cada caso, são eventualmente transformados com os respectivos (i) solventes e/ou (ii) ácidos em seus solvatos, sais e/ou solvatos dos sais.

5 Os compostos das fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) e (I-D) também podem ser formados diretamente na forma de seus sais quando são preparados de acordo com os processos descritos acima. Esses sais podem ser transformados nas respectivas bases livres eventualmente através de tratamento com uma base em um solvente inerte, através de métodos cromato-  
10 gráficos ou por meio de resinas trocadoras de íons.

Grupos funcionais eventualmente presentes nos radicais  $R^1$ ,  $R^{1A}$  e/ou  $R^3$  também podem estar presentes, caso seja conveniente ou necessário, em forma temporariamente protegida nas sequências de reação descritas acima. Neste caso, a introdução e remoção desses grupos protetores, tal  
15 como também dos grupos protetores PG,  $PG^1$  e  $PG^2$ , é efetuada por métodos comuns, conhecidos da química de peptídeos [vide, por exemplo, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nova York, 1999; M. Bodanszky e A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984].

20 Tais grupos protetores eventualmente presentes em  $R^1$ ,  $R^{1A}$  e/ou  $R^3$ , neste caso, podem ser simultaneamente removidos com a dissociação de PG ou em um estágio de reação separado, antes ou após a dissociação de PG.

Como grupo protetor amino PG,  $PG^1$  ou  $PG^2$  nos processos acima, utiliza-se preferivelmente *terc*-butoxicarbonila (Boc), benziloxicarbonila (Z) ou *p*-metoxibenzila (PMB). A dissociação desses grupos protetores é efetuada por métodos comuns, preferivelmente através da reação com um ácido forte, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou ácido tri-

fluoracético em um solvente inerte, tal como dioxano, diclorometano ou ácido acético; eventualmente a dissociação também pode ser efetuada sem um solvente inerte adicional.

5 A transformação de (B)  $\rightarrow$  (VIII) é efetuada por métodos padronizados da química de peptídeos ou através da acilação do composto (B) com um derivado de dipeptídeo adequadamente protegido ou através de co-pulação sequencial dos componente de aminoácido individuais, eventual e adequadamente protegidos [compare, por exemplo, M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1993; H.-D. Jakubke e H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, 10 1982].

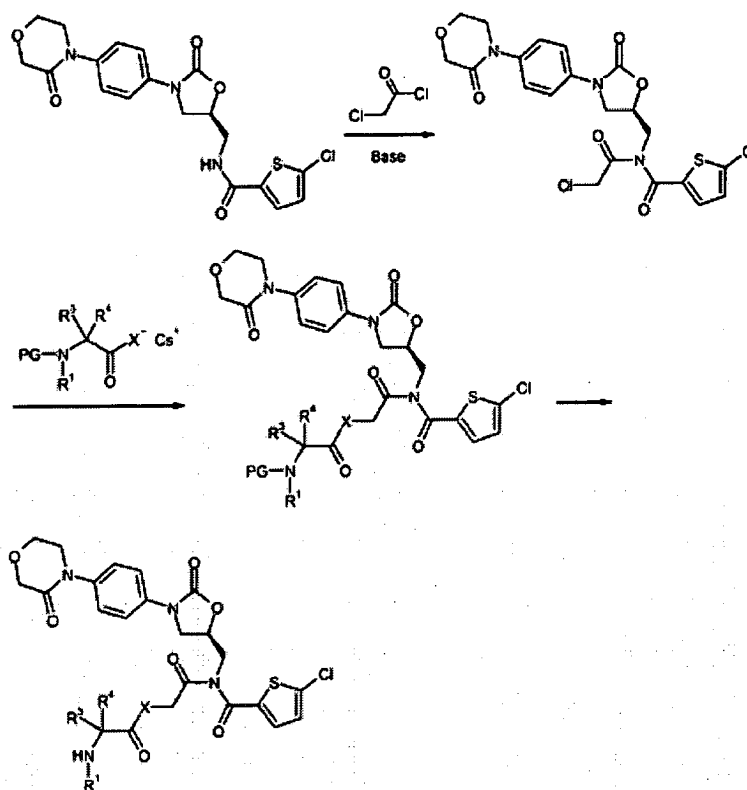
Como solventes inertes nos estágios de processos (A) + (II)  $\rightarrow$  (III), (A) + (VI)  $\rightarrow$  (VII), (VIII) + (IX)  $\rightarrow$  (X) e (A) + (XI)  $\rightarrow$  (XII) utiliza-se preferivelmente tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida ou dimetilsulfóxido; a *N,N*-15 dimetilformamida é particularmente preferida. O hidreto de sódio é especialmente adequado como base nessas reações. As reações mencionadas são geralmente efetuadas em uma faixa de temperatura de 0°C até +40°C a pressão normal.

O estágio de processo (III) + (IV)  $\rightarrow$  (V) é preferivelmente efetuado em *N,N*-dimetilformamida como solvente. Em geral, a reação é efetuada 20 em uma faixa de temperatura de 0°C até +50°C, preferivelmente a +20°C até +50°C, a pressão normal. De maneira vantajosa, a reação também pode ser efetuada com tratamento de ultrassom.

Os compostos das fórmulas (II), (IV), (VI), (IX) e (XI) são obteníveis 25 comercialmente, são conhecidos da literatura ou podem ser preparados por processos comuns na literatura. A preparação dos compostos (A) e (B) é descrita em S. Roehrig et al., *J. Med. Chem.* **48**, 5900 (2005).

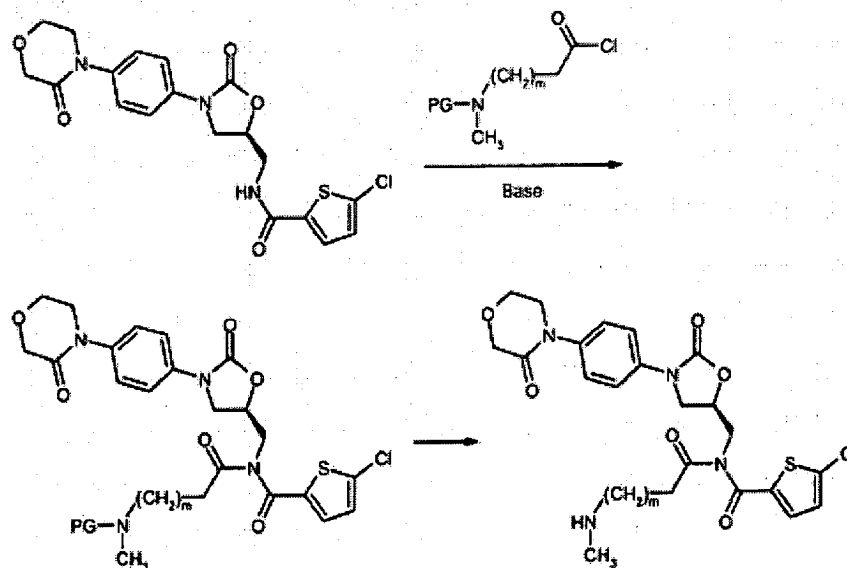
A preparação dos compostos de acordo com a invenção, pode ser mostrada pelos seguintes esquemas de síntese:

30 Esquema 1



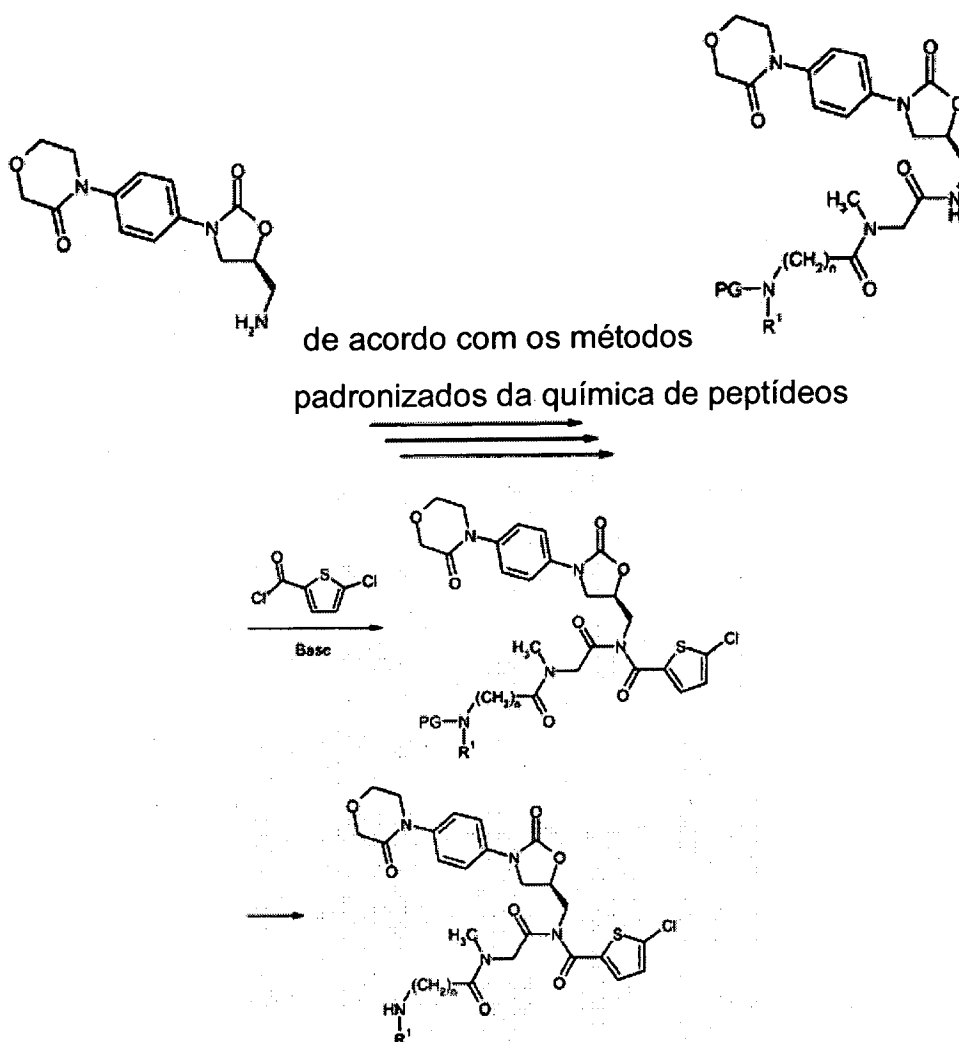
[X = O ou S; PG = grupo protetor amino, por exemplo, *tert*-butoxicarbonila (Boc) ou benziloxicarbonila (Z)].

### Esquema 2



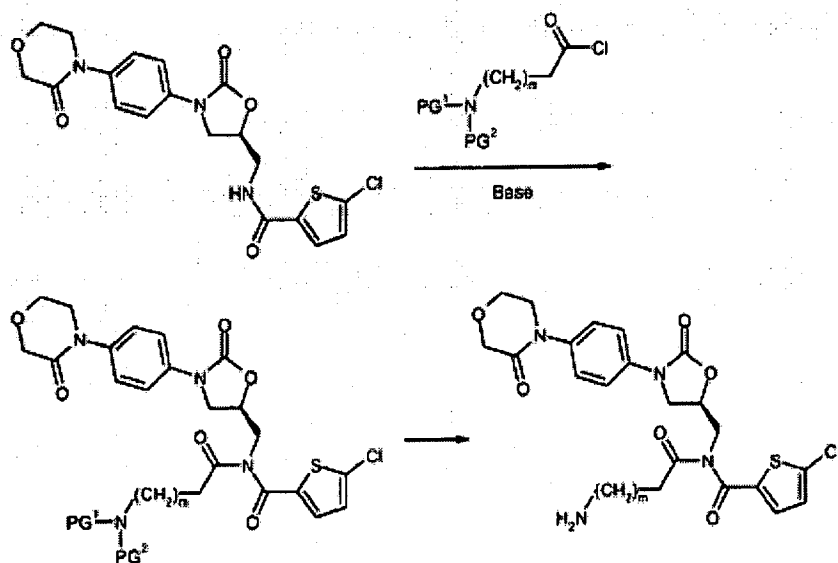
[m = 1-4; PG = grupo protetor amino, por exemplo, *tert*-butoxicarbonila (Boc) ou benziloxicarbonila (Z)].

### Esquema 3



[ $n = 1$  ou  $2$ ; PG = grupo protetor amino, por exemplo, *tert*-butoxicarbonila (Boc) ou benziloxicarbonila (Z)].

#### Esquema 4



[m = 1-4; PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup> = grupos protetores amino, por exemplo, *tert*-butoxicarbonila (Boc) ou benziloxicarbonila (Z) ou p-metoxibenzila (PMB)].

Os compostos de acordo com a invenção e seus sais, representam profármacos úteis do composto da substância ativa (A). Por um lado, eles apresentam boa estabilidade com pH 4 e por outro lado, mostram uma conversão eficiente em relação ao composto da substância ativa (A) com um pH fisiológico e *in vivo*. Além disso, os compostos de acordo com a invenção, apresentam uma boa solubilidade em água e outros meios fisiologicamente compatíveis, o que os torna adequados para a aplicação terapêutica, especialmente na aplicação intravenosa.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção, para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, preferivelmente de doenças tromboembólicas e/ou complicações tromboembólicas.

Nas "doenças tromboembólicas" no sentido da presente invenção, incluem-se especialmente doenças, tais como infarto do coração com aumento do segmento ST (STEMI) e sem aumento do segmento ST (não-STEMI), angina do peito estável, angina do peito instável, reoclusões e restenoses após intervenções coronarianas, tal como angioplastia ou bypass aorto-coronário, doenças oclusivas arteriais periféricas, embolias pulmonares, tromboes venosas profundas e tromboes venosas renais, ataques isquêmicos transitórios, bem como acidente vascular cerebral trombótico e tromboembólico.

Consequentemente, as substâncias também são adequadas para a prevenção e tratamento de tromboembolias cardiogênicas, tais como, por exemplo, isquemias cerebrais, acidente vascular cerebral e tromboembolias sistêmicas e isquemias, em pacientes com arritmias cardíacas agudas, intermitentes ou persistentes, tal como, por exemplo, fibrilação atrial e naqueles, que se submetem a uma cardioversão, além disso, em pacientes com doenças das valvas cardíacas ou com valvas cardíacas artificiais. Além disso, os compostos de acordo com a invenção, são adequados para o tratamento da coagulação intravascular disseminada (DIC).

Complicações tromboembólicas, ocorrem além disso, em ane-

mias hemolíticas microangiopáticas, circulações sanguíneas extracorporais, tal como hemodiálise, bem como em próteses das valvas cardíacas.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção, são tomados em consideração também para a profilaxia e/ou tratamento de doenças vasculares ateroscleróticas e doenças inflamatórias, tais como doenças reumáticas do aparelho locomotor, além disso, do mesmo modo, para a profilaxia e/ou tratamento da doença de Alzheimer. Além disso, os compostos de acordo com a invenção, podem ser usados para a inibição do crescimento de tumor e da formação de metástases, em microangiopatias, degeneração da mácula induzida pela idade, retinopatia diabética, nefropatia diabética e outras doenças microvasculares, bem como para a prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas, tais como, por exemplo, tromboembolias venosas, em pacientes com tumor, especialmente naqueles, que se submetem a maiores intervenções cirúrgicas ou a uma quimio- ou radioterapia.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção, para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas acima.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção, para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas acima.

Outro objeto da presente invenção é um processo para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas acima, com o emprego dos compostos de acordo com a invenção.

Outro objeto da presente invenção são medicamentos, contendo um composto de acordo com a invenção e uma ou várias outras substâncias ativas, especialmente para o tratamento e/ou profilaxia das doenças mencionadas acima. Como substâncias ativas de combinação adequadas, sejam exemplificados e preferivelmente mencionados:

- agentes redutores de lipídios, especialmente inibidores de HMG-CoA-(3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A)-redutase;
- terapêuticos/vasodilatadores coronarianos, especialmente inibidores

- de ACE (enzima conversora de angiotensina); antagonistas do receptor de All-(angiotensina II); antagonistas do  $\beta$ -adrenoceptor; antagonistas do alfa-1-adrenoceptor; diuréticos; bloqueadores do canal de cálcio; substâncias, que provocam um aumento do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), tais como, por exemplo, estimuladores da guanilatciclase solúvel;
- 5
- ativadores de plasminogênio (trombolíticos/fibrinolíticos) e compostos que aumentam a trombólise/fibrinólise, tais como inibidores do inibidor do ativador plasminogênio (inibidores PAI) ou inibidores do inibidor de fibrinólise ativado pela trombina (inibidores TAFI);
- 10
- substâncias de ação anticoagulante (anticoagulantes);
  - substâncias inibidoras da agregação plaquetária (inibidores da agregação plaquetária, inibidores da agregação de trombócitos);
  - antagonistas do receptor fibrinogênio (antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa);
- 15
- bem como antiarrítmicos.

Outro objeto da presente invenção são medicamentos, que contêm pelo menos um composto de acordo com a invenção, normalmente junto com um ou mais coadjuvantes inertes, não-tóxicos, farmacologicamente adequados, bem como seu uso para as finalidades mencionadas acima.

- 20
- Os compostos de acordo com a invenção, podem agir sistêmica e/ou localmente. Para esse fim, eles podem ser aplicados de maneira adequada, tal como, por exemplo, por via oral, parenteral, pulmonar ou nasal. Para esses métodos de aplicação, os compostos de acordo com a invenção, podem ser administrados em formas de aplicação adequadas.

- 25
- Para a aplicação oral, prestam-se formas de aplicação viáveis de acordo com o estado da técnica, que distribuem os compostos de acordo com a invenção, de modo rápido e/ou modificado, que contêm os compostos de acordo com a invenção, em forma cristalina e/ou amorfizada e/ou dissolvida, tais como, por exemplo, comprimidos (comprimidos não-revestidos ou
- 30
- revestidos, por exemplo, com revestimentos resistentes ao suco gástrico ou de dissolução retardada ou insolúveis, que controlam a liberação do composto de acordo com a invenção), comprimidos ou filmes/oblatas de rápida

desintegração na cavidade bucal, filmes/liofilizados, cápsulas (por exemplo, cápsulas de gelatina dura ou macia), drágeas, granulados, péletes, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções.

5 A aplicação parenteral pode ocorrer com o impedimento de um estágio de absorção (por exemplo, intravenoso intra-arterial, intracardíaco intraespinhal ou intralombar) ou com a inclusão de uma absorção (por exemplo, intramuscular, subcutâneo, intracutâneo, percutâneo ou intraperitoneal). Formas de aplicação adequadas para a aplicação parenteral são, entre outras, preparações de injeção e infusão na forma de soluções, suspensões, 10 emulsões, liofilizados ou pós estéreis.

Para os outros métodos de aplicação prestam-se, por exemplo, formas farmacêuticas, tais como inaladores de pó ou nebulizadores ou formas farmacêuticas aplicáveis por via nasal, tais como gotas, soluções ou sprays.

15 A aplicação parenteral é a preferida, especialmente a aplicação intravenosa.

Os compostos de acordo com a invenção, podem ser transformados para as formas de aplicação citadas. Isso pode ocorrer de maneira em si conhecida através da mistura com coadjuvantes inertes, não-tóxicos, 20 farmacêuticamente adequados. Nesses coadjuvantes incluem-se, entre outros, excipientes (por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (por exemplo, polietilenoglicóis líquidos), emulsificantes e agentes de dispersão ou umectantes (por exemplo, dodecilsulfato de sódio, oleato de polioxissorbitano), adesivos (por exemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo, albumina), estabilizadores (por exemplo, 25 antioxidantes, tal como, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (por exemplo, pigmentos inorgânicos, tais como, por exemplo, óxidos de ferro) e corretivos de sabor e/ou odor.

Na aplicação parenteral, comprova-se geralmente como vantajoso, 30 administrar quantidades de aproximadamente 0,001 até 1 mg/kg, preferivelmente cerca de 0,01 até 0,5 mg/kg de peso corporal para obter resultados eficazes. Na aplicação oral, a dosagem importa aproximadamente 0,01 até

100 mg/kg, preferivelmente aproximadamente 0,01 até 20 mg/kg e de modo muito particularmente preferido, 0,1 até 10 mg/kg de peso corporal.

Apesar disso, pode ser eventualmente necessário, desviar das quantidades mencionadas e em geral, em função do peso corporal, método  
 5 de aplicação, comportamento individual em relação à substância ativa, tipo de preparação e momento ou intervalo, no qual a aplicação é efetuada. Dessa maneira, em alguns casos pode ser suficiente, usar quantidades menores do que a quantidade mínima mencionada acima, enquanto em outros casos o limite superior mencionado tem que ser ultrapassado. No caso da aplica-  
 10 ção de maiores quantidades, pode ser recomendável, dividi-las em várias doses únicas durante o dia.

Os seguintes exemplos de concretização esclarecem a invenção. A invenção não está limitada a esses exemplos.

Os dados de porcentagem nos seguintes testes e exemplos,  
 15 desde que não indicado de outro modo, são% em peso; partes são partes em peso. Proporções de solventes, proporções de diluentes e dados de concentração de soluções líquidas/líquidas referem-se em cada caso ao volume.

#### A. Exemplos

##### Abreviações e acrônimos:

20	abs.	absoluto
	Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonila
	DC	cromatografia em camada fina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	d.Th.	da teoria (no rendimento)
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografia líquida de alta pressão, alta performance
	LC-MS	espectroscopia de massa acoplada à cromatografia líquida
	min	minuto(s)
30	MS	espectroscopia de massa
	RMN	ressonância magnética nuclear
	p	para

	Pd/C	paládio sobre carvão ativo
	PMB	p-metoxibenzila
	quant.	quantitativo (no rendimento)
	R <sub>f</sub>	índice de retenção (na DC)
5	RT	temperatura ambiente
	R <sub>t</sub>	tempo de retenção (na HPLC)
	UV	espectrometria ultravioleta
	v/v	proporção volume-para-volume (de uma solução)
	Z	benziloxicarbonila

## 10 Métodos LC-MS e HPLC:

### Método 1 (HPLC preparatória):

Coluna: VP 250/21 Nukelodur 100-5 C18 ec, Macherey & Nagel nº 762002; eluente A: água/0,01% de ácido trifluoracético, eluente B: acetonitrila/0,01% de ácido trifluoracético; gradiente: 0 min 0% de B → 40 min 20% de B → 60 min 30% de B → 80 min 30% de B → 90 min 100% de B → 132 min 100% de B; vazão: 5 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detecção de UV: 210 nm.

### Método 2 (HPLC analítica):

Coluna: XTerra 3,9 x 150 WAT 186000478; eluente A: 10 ml de ácido perclórico a 70% em 2,5 litros de água, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0,0 min 20% de B → 1 min 20% de B → 4 min 90% de B → 9 min 90% de B; temperatura: temperatura ambiente; vazão: 1 ml/min.

### Método 3 (LC-MS):

Instrumento: Micromass LCT com HPLC Agilent Serie 1100; coluna: Waters Symmetry C18, 3,5 µm, 50 mm x 2,1 mm; eluente A: 1 litro de água + 1 ml de ácido fórmico a 98-100%, eluente B: 1 litro de acetonitrila + 1 ml de ácido fórmico a 98-100%; gradiente: 0 min 100% de A → 1 min 100% de A → 6 min 10% de A → 8 min 0% de A → 10 min 0% de A → 10,1 min 100% de A → 12 min 100% de A; vazão: 0-10 min 0,5 ml/min → 10,1 min 1 ml/min → 12 min 0,5 ml/min; temperatura: 40°C; detecção UV DAD: 208/500 nm.

### Método 4 (LC-MS):

Instrumento: Micromass ZQ com HPLC HP 1100 Serie; UV DAD;  
coluna: Phenomenex Synergi 2  $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluente  
A: 1 litro de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%, eluente B: 1 litro de ace-  
tonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5  
5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; vazão: 0,0 min 1  
ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; temperatura: 50°C; detecção UV:  
210 nm.

Método 5 (LC-MS):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ com HPLC Agilent Serie  
10 1100; coluna: Phenomenex Synergi 2  $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; elu-  
ente A: 1 litro de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%, eluente B: 1 litro de  
acetonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5  
min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; vazão: 0,0 min 1 ml/min  
 $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; temperatura: 50°C; detecção UV: 208-400  
15 nm.

Método 6 (LC-MS):

Tipo de aparelho MS: Micromass ZQ; tipo de aparelho HPLC:  
Waters Alliance 2795; coluna: Phenomenex Synergi 2  $\mu$  Hydro-RP Mercury  
20 mm x 4 mm; eluente A: 1 litro de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%,  
20 eluente B: 1 litro de acetonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%; gradiente:  
0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de  
A; vazão: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; temperatura:  
50°C; detecção UV: 210 nm.

Método 7 (HPLC quiral, analítico):

25 Fase de sílica-gel quiral (250 mm x 4,6 mm) à base de poli(*N*-  
metacrilóil-L-leucin-diciclopropilmetilamida); eluente: iso-hexano/éster etílico  
de ácido acético 35:65 (v/v); temperatura: 24°C; vazão: 1 ml/min; detecção  
UV: 270 nm.

Método 8 (HPLC quiral, analítico):

30 Fase de sílica-gel quiral (250 mm x 4,6 mm) à base de poli(*N*-  
metacrilóil-L-leucin-*terc*-butilamida); eluente: iso-hexano/éster etílico de áci-  
do acético 35:65 (v/v); temperatura: 24°C; vazão: 2 ml/min; detecção UV:

270 nm.

Método 9 (HPLC quiral, analítico):

Fase de sílica-gel quiral (250 mm x 4,6 mm) à base de poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-*terc*-butilamida); eluente: iso-hexano/éster etílico de ácido acético 65:35 (v/v); temperatura: 24°C; vazão: 2 ml/min; detecção UV: 270 nm.

Método 10 (HPLC quiral, analítico):

Fase de sílica-gel quiral (670 mm x 40 mm) à base de poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-diciclopropilmetilamida); eluente: iso-hexano/éster etílico de ácido acético 25:75 (v/v); temperatura: 24°C; vazão: 80 ml/min; detecção UV: 270 nm.

Método 11 (HPLC quiral, preparatória):

Fase de sílica-gel quiral (670 mm x 40 mm) à base de poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-*terc*-butilamida); eluente: iso-hexano/éster etílico de ácido acético 65:35 (v/v); temperatura: 24°C; vazão: 50 ml/min; detecção UV: 260 nm.

Método 12 (LC-MS):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ com HPLC Agilent Serie 1100; coluna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluente A: 1 litro de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%, eluente B: 1 litro de acetonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5% de A; vazão: 2 ml/min; forno: 40°C; detecção UV: 208-400 nm.

Método 13 (LC-MS):

Instrumento: Micromass Platform LCZ com HPLC Agilent Serie 1100; coluna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ, 20 mm x 4 mm; eluente A: 1 litro de água + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%; eluente B: 1 litro de acetonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico a 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min 10% de A; forno: 50°C; vazão: 0,8 ml/min; detecção UV: 210 nm.

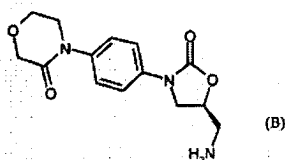
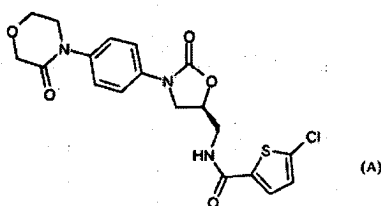
Espectrometria de RMN:

Medições de RMN foram efetuadas com uma frequência de pró-

tons de 400,13 MHz. Normalmente, as amostras são dissolvidas em DMSO- $d_6$ ; temperatura: 302 K.

Compostos de partida e produtos intermediários:

Como materiais de partida são utilizadas 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida [composto (A)] e 4-{4-[(5*S*)-5-(amino-metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona [composto (B)], cuja preparação é descrita em outro local [S. Roehrig et al., *J. Med. Chem.* **48**, 5900 (2005)].



Prescrição geral 1 para a acilação do grupo amino no composto (B):

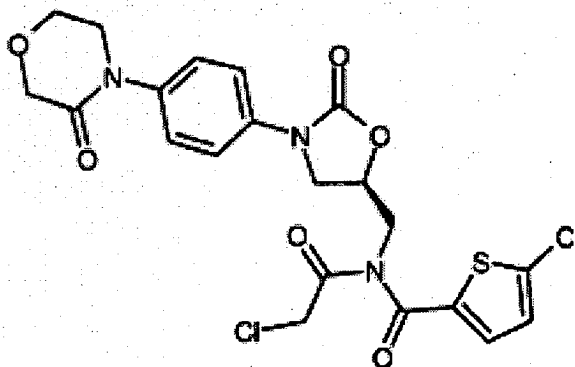
Os componentes carboxila usados (na maioria dos casos derivados de aminoácido ou peptídeo adequadamente protegidos) ou podem ser obtidos comercialmente ou são preparados por métodos padronizados. Preferivelmente, a 4-{4-[(5*S*)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona [composto (B)] é diretamente acilada com derivados de peptídeos adequadamente protegidos. Alternativamente, em um procedimento sequencial, também é possível ligar inicialmente com um derivado de aminoácido, em seguida, eventualmente desproteger e depois reagir com outros derivados de aminoácidos ou de peptídeos adequadamente protegidos por métodos padronizados.

2,3 mmols do componente carboxila correspondente são dissolvidos em 30 ml de dimetilformamida e adicionados com 2,3 mmols de 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol, 2 mmols de cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida (EDC), 4,5 mmols de *N,N*-di-isopropiletilamina, bem como, em seguida, com 1,5 mmol do componente amina, 4-{4-[(5*S*)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona [composto (B)].

Depois de agitar por 3 horas à temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada, o resíduo é retomado em diclorometano e extraído por agitação duas vezes com ácido cítrico a 5%, duas vezes com solução de bicarbonato de sódio a 5% e duas vezes com água. A fase orgânica é concentrada e o resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetonitrila/água 30:1 como eluente. As frações correspondentes são combinadas e o solvente, removido. O resíduo remanescente é dissolvido em diclorometano/metanol e o produto precipitado com éter dietílico e secado no alto vácuo.

10 Produto intermediário 1A

5-cloro-N-(cloracetil)-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)tiofen-2-carboxamida



1 g (2,3 mmols) de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)tiofen-2-carboxamida [composto (A)] é dissolvido em 170 ml de dimetilformamida absoluta sob argônio. São adicionados 110 mg (4,6 mmols) de hidreto de sódio e é agitado à temperatura ambiente por 20 minutos. Depois são acrescentados 3,5 g (31 mmols) de cloreto de cloracetila, sendo que a temperatura de reação é mantida à temperatura ambiente. Após 30 minutos, acrescentam-se 25 ml de água sob resfriamento e deixa-se a mistura em repouso por 2 dias à temperatura ambiente. Depois, o solvente é removido no vácuo, sendo que a temperatura não deveria aumentar acima de +25°C. O resíduo é retomado em 500 ml de diclorometano e extraído por agitação com 200 ml de água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para um volume de aproximadamente 50 ml. Sob agitação, acrescentam-se 200 ml de éter dietí-

lico e em seguida, filtra-se o precipitado (em grande parte, material de partida não reagido). A lixívia-mãe é concentrada e o resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com tolueno/etanol 10:1 como eluente. As frações correspondentes são combinadas e o solvente, removido. O resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

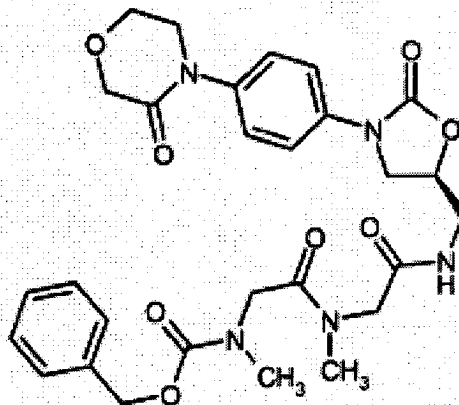
Rendimento: 111 mg (9,5% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_f = 5,09$  min;

LC-MS (método 4):  $R_t = 2,31$  min;  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Produto intermediário 2A

- 10 *N*-[*(benzilóxi)carbonil*]-*N*-metilglicil-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*-[*(5S)*-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-glicinamida



No primeiro estágio, 511 mg (1,5 mmol) de Z-sarcosina são reagidos como componente carboxila de acordo com a prescrição 1 com o composto (B) (rendimento: 697 mg, 92% da teoria).

- 15 Em seguida, o grupo protetor benziloxycarbonila é hidrogenoliticamente removido de 200 mg (0,4 mmol) deste estágio intermediário através de Pd/C de acordo com métodos padronizados (rendimento: 130 mg, 89% da teoria).

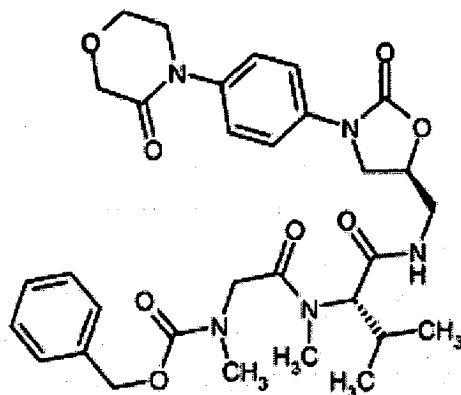
Depois, o composto obtido dessa maneira é novamente ligado em um terceiro estágio com 120 mg (0,54 mmol) de Z-sarcosina de acordo com a prescrição 1 geral (rendimento: 201 mg, 98% da teoria).

HPLC (método 2):  $R_f = 4,21$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,54$  min;  $m/z = 568$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Produto intermediário 3A

*N*-[[(benzilóxi)carbonil]-*N*-metilglicil-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*-{[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-*L*-valinamida



No primeiro estágio, 529 mg (2,3 mmols) de boc-*N*-metilvalina são reagidos como componente carboxila de acordo com a prescrição geral 1, com o composto (B) (rendimento: 750 mg, 97% da teoria).

Em seguida, o grupo protetor *tert*-butoxicarbonila é removido de 750 mg (1,5 mmol) deste estágio intermediário com ácido trifluoracético em diclorometano por um método padronizado (rendimento: 740 mg, 96% da teoria).

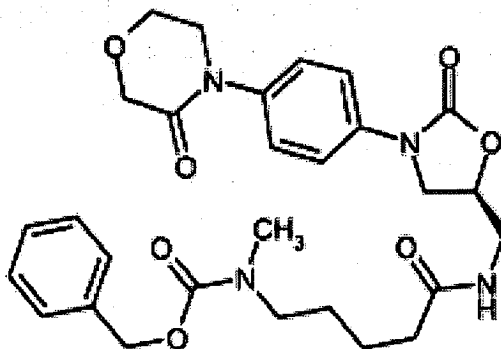
Em seguida, 200 mg (0,39 mmol) do composto obtido dessa maneira são ligados em um terceiro estágio com 129 mg (0,58 mmol) de *Z*-sarcosina de acordo com a prescrição geral 1 (rendimento: 206 mg, 88% da teoria).

HPLC (método 2):  $R_t = 4,68$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 1,96$  min;  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>.

Produto intermediário 4A

Metil-{5-oxo-5-[[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]amino]pentil}carbamato de benzila



32 mg (0,119 mmol) de ácido 5-[[[(benzilóxi)carbonil](metil)amino]valérico são reagidos como componente carboxila de acordo com a prescrição geral 1 com o composto (B).

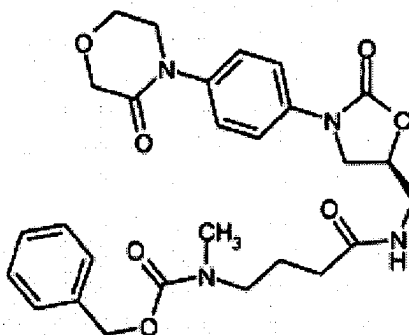
Rendimento: 45 mg (91% da teoria)

5 HPLC (método 2):  $R_t = 4,51$  min;

LC-MS (método 4):  $R_t = 2,02$  min;  $m/z = 539$  (M+H)<sup>+</sup>.

Produto intermediário 5A

Metil{5-oxo-5-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]amino]butil}carbamato de benzila



10 313 mg (0,96 mmol) de ácido 5-[[[(benzilóxi)carbonil](metil)amino]butírico são reagidos como componente carboxila de acordo com a prescrição geral 1 com o composto (B).

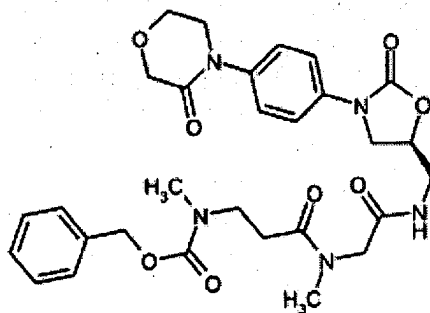
Rendimento: 298 mg (71% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,42$  min;

15 LC-MS (método 4):  $R_t = 1,89$  min;  $m/z = 525$  (M+H)<sup>+</sup>.

Produto intermediário 6A

N-[[[(benzilóxi)carbonil]-N-metil-β-alanil-N<sup>2</sup>-metil-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]glicinamida



No primeiro estágio, 511 mg (1,5 mmol) de Z-sarcosina são rea-

gidos como componente carboxila de acordo com a prescrição geral 1 com o composto (B) (rendimento: 697 mg, 92% da teoria).

Em seguida, o grupo protetor benziloxicarbonila é hidrogenoliticamente removido de 200 mg (0,4 mmol) deste produto intermediário através de Pd/C por métodos padronizados (rendimento: 130 mg, 89% da teoria).

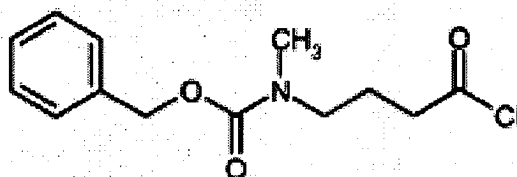
Em seguida, 100 mg do composto obtido dessa maneira são ligados em um terceiro estágio com 98,2 mg (0,41 mmol) de Z-N-metil-β-alanina de acordo com a prescrição geral 1 (rendimento: 87 mg, 54% da teoria).

HPLC (método 2):  $R_t = 4,28$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,60$  min;  $m/z = 582$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Produto intermediário 7A

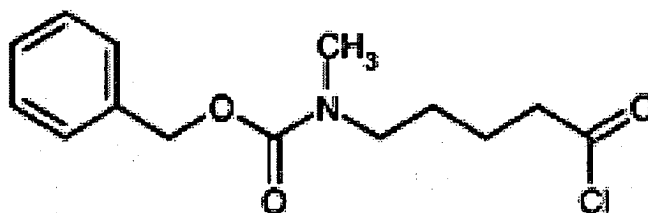
#### (4-cloro-4-oxobutil)metilcarbamato de benzila



Inicialmente, o ácido 4-[[benzilóxi)carbonil](metil)amino]butírico é preparado de acordo com a prescrição da literatura [Y. Aramaki et al., *Chem. Pharm. Bull.* 52, 258 (2004)] a partir de ácido 4-[[benzilóxi)carbonil]amino]butírico obtenível comercialmente. Alternativamente, a preparação também pode ser efetuada através da introdução do grupo protetor benziloxicarbonila em ácidos ω-N-metilaminoalquilcarboxílicos, que podem ser obtidos segundo P. Quitt et al. [*Helv. Chim. Acta* 46, 327 (1963)].

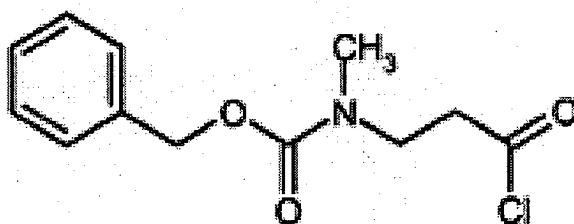
1,74 g (6,92 mmols) de ácido 4-[[benzilóxi)carbonil](metil)amino]butírico são dissolvidos em 35 ml de diclorometano e adicionados com 3,5 ml (48 mmols) de cloreto de tionila. A mistura é aquecida por 1 hora ao refluxo. Depois, é concentrada no vácuo, o resíduo é novamente adicionado com diclorometano e novamente concentrado. Remanesce um óleo viscoso, que é secado no alto vácuo. Obtêm-se 1,8 g (96% da teoria) do composto-alvo, o qual é ulteriormente reagido com outra purificação e caracterização.

#### Produto intermediário 8A

(5-cloro-5-oxopentil)metil-carbamato de benzila

Inicialmente, o ácido 5-[[[(benzilóxi)carbonil](metil)amino]valérico é preparado por métodos conhecidos de maneira análoga ao produto intermediário 7A.

- 5            1,97 (7,43 mmols) de ácido 5-[[[(benzilóxi)carbonil](metil)amino]valérico é dissolvido em 30 ml de diclorometano e adicionados com 4,9 ml (67,3 mmols) de cloreto de tionila. A mistura é aquecida por 1 hora ao refluxo. Depois, é concentrada no vácuo, o resíduo é novamente adicionado com diclorometano e novamente concentrado. Remanesce um óleo viscoso,
- 10            que é secado no alto vácuo. Obtêm-se 2 g (95% da teoria) do composto-alvo, o qual é ulteriormente reagido sem outra purificação e caracterização.

Produto intermediário 9A(3-cloro-3-oxopropil)metil-carbamato de benzila

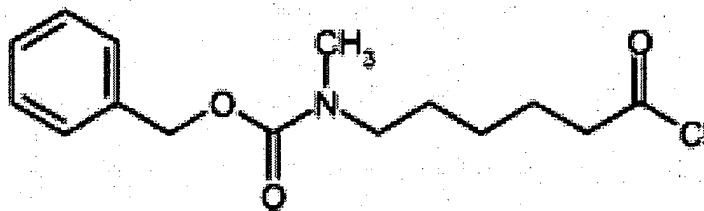
- 15            Inicialmente, o ácido 3-[[[(benzilóxi)carbonil](metil)amino]propiónico é preparado de acordo com a prescrição da literatura [Y. Aramaki et al., *Chem. Pharm. Bull.* 52, 258 (2004)] a partir de ácido 3-[[[(benzilóxi)carbonil]amino]propiónico obtenível comercialmente. Alternativamente, a preparação também pode ser efetuada através da introdução do grupo protetor benziloxycarbonila em ácidos  $\omega$ -N-metilaminoalquilcarboxílicos, que podem ser
- 20            obtidos segundo P. Quitt et al. [*Helv. Chim. Acta* 46, 327 (1963)].

850 mg (3,58 mmols) de ácido 3-[[[(benzilóxi)carbonil](metil)amino]propiónico são dissolvidos em 15 ml de diclorometano e adicionados com

1,5 ml de cloreto de oxalila. A mistura é aquecida por 3 horas ao refluxo. Depois, é concentrada no vácuo, o resíduo é novamente adicionado com diclorometano e novamente concentrado. Remanesce um óleo viscoso, que é secado no alto vácuo. Obtêm-se 915 mg (quantitativo) do composto-alvo, o qual é posteriormente reagido sem outra purificação e caracterização.

Produto intermediário 10A

(6-cloro-6-oxohexil)metil-carbamato de benzila

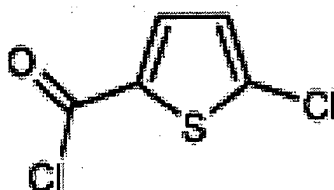


Inicialmente, o ácido 6-[[benzilóxi)carbonil](metil)amino}caprônico é preparado de acordo com a prescrição da literatura [Y. Aramaki et al., *Chem. Pharm. Bull.* **52**, 258 (2004)] a partir de ácido 6-[[benzilóxi)carbonil]amino}caprônico obtível comercialmente. Alternativamente, a preparação também pode ser efetuada através da introdução do grupo protetor benziloxicarbonila em ácidos  $\omega$ -N-metilaminoalquilcarboxílicos, que podem ser obtidos segundo P. Quitt et al. [*Helv. Chim. Acta* **46**, 327 (1963)].

3850 mg (13,8 mmols) de ácido 6-[[benzilóxi)carbonil](metil)amino}caprônico são dissolvidos em 60 ml de diclorometano e adicionados com 4 ml de cloreto de oxalila. A mistura é aquecida por 3 horas ao refluxo. Depois, é concentrada no vácuo, o resíduo é novamente adicionado com diclorometano e novamente concentrado. Remanesce um óleo viscoso, que é secado no alto vácuo. Obtêm-se 4,1 g (quantitativo) do composto-alvo, o qual é posteriormente reagido sem outra purificação e caracterização.

Produto intermediário 11A

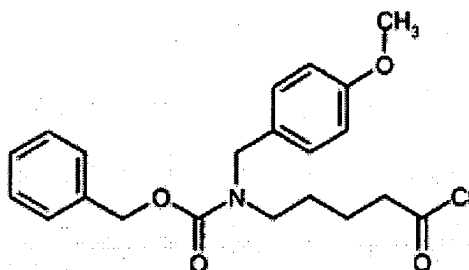
Cloreto de 5-clorotiofen-2-carbonila



480 mg (2,95 mmols) de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico são dissolvidos em 24 ml de diclorometano e adicionados com 2,4 ml (27,5 mmols) de cloreto de oxalila. A mistura é aquecida por 16 horas ao refluxo. Depois, é concentrada no vácuo, o resíduo é novamente adicionado com 5 diclorometano e novamente concentrado. Remanesce um óleo viscoso, que é secado no alto vácuo. Obtêm-se 534 mg (quantitativo) do composto-alvo, o qual é ulteriormente reagido sem outra purificação e caracterização.

Produto intermediário 12A

(5-cloro-5-oxopentil)(4-metoxibenzil)-carbamato de benzila



10 Estágio (a):

10 g (85,4 mmols) de ácido 5-aminovalérico, 17,4 g (128 mmols) de p-anisaldeído e 10,3 g (85,4 mmols) de sulfato de magnésio, são retomados em 330 ml de etanol e aquecidos ao refluxo por 1 hora. Depois é filtrado, lavado com etanol e em seguida, o filtrado é adicionado em porções, dentro 15 de 15 minutos, com um total de 1,94 g (51,2 mmols) de borohidreto de sódio. Inicialmente, são acrescentados 10 ml de água e depois 128 ml de uma soda cáustica a 2 M. Depois de 5 minutos, dilui-se com 300 ml de água e em seguida, extrai-se três vezes por agitação com 200 ml cada de acetato de 20 etila. A fase aquosa é ajustada para pH 2 com ácido clorídrico a 4 M e concentrada no vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetonitrila/água/ácido acético 5:1:0,1 como eluente. As frações de produto são concentradas e misturadas com acetato de etila e éter dietílico. Depois, o resíduo é aspirado e secado no alto vácuo. Obtêm-se 25 9,1 g (45% da teoria) do ácido 5-aminovalérico protegido pela p-metoxibenzila.

Estágio b):

O derivado de ácido 5-aminovalérico obtido dessa maneira é

retomado em dioxano/água (1:1), ajustado para pH 10 com soda cáustica e, em seguida, adicionado às gotas com 12,97 g (76 mmols) de clorocarbonato de benzila. Depois de agitar por 15 minutos à temperatura ambiente, o dioxano é removido no vácuo e a solução remanescente é ajustada para pH 2 com ácido clorídrico a 2 M. Extrai-se com acetato de etila e em seguida, lava-se a fase orgânica duas vezes com água. Depois, a fase orgânica é concentrada e o resíduo é secado no alto vácuo. Em seguida, efetua-se uma purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetonitrila como eluente. As frações de produto são concentradas e o resíduo é secado no alto vácuo. Obtêm-se 5,6 g (38% da teoria) do aminoácido protegido por Z.

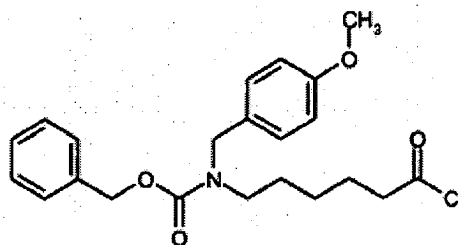
LC-MS (método 3):  $R_t = 2.47$  min;  $m/z = 372$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio c):

5,6 g (15 mmols) do ácido 5-[[[(benzilóxi)carbonil](4-metoxibenzil)amino}valérico obtidos dessa maneira são dissolvidos em 60 ml de diclorometano e adicionados com 2,2 ml de cloreto de tionila. A mistura é aquecida por 30 minutos ao refluxo. Depois, é concentrada no vácuo, o resíduo é novamente adicionado com diclorometano e novamente concentrado. Remanesce um óleo viscoso, que é secado no alto vácuo. Obtêm-se 5,7 g (98% da teoria) do composto-alvo, o qual é ulteriormente reagido sem outra purificação e caracterização.

Produto intermediário 13A

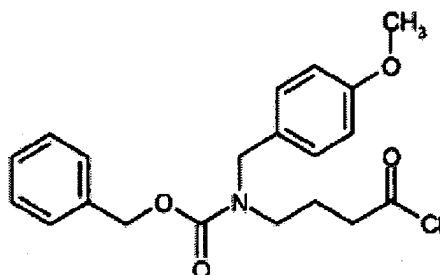
(6-cloro-6-oxohexil)(4-metoxibenzil)-carbamato de benzila



O composto do título é preparado em analogia com o produto intermediário 12A partindo de ácido 6-aminocaprônico.

Produto intermediário 14A

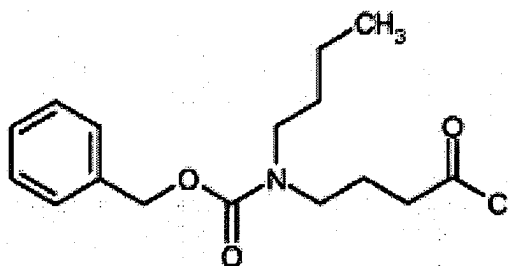
(4-cloro-4-oxobutil)(4-metoxibenzil)-carbamato de benzila



O composto do título é preparado em analogia com o produto intermediário 12A partindo de ácido 4-aminobutírico.

Produto intermediário 15A

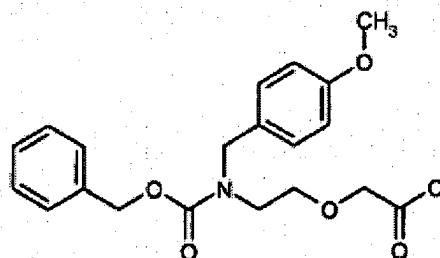
Benzil butil(4-cloro-4-oxobutil)-carbamato



- 5 Inicialmente, o ácido 4-[[[(benzilóxi)carbonil](butil)amino]butírico é preparado de acordo com a prescrição da literatura [Org. Prep. Proc. Int. 9 (2), 49 (1977)] em conexão com a seguinte introdução do grupo protetor Z. O cloreto de ácido correspondente é preparado, então, tal como descrito no produto intermediário 7A.

10 Produto intermediário 16A

[2-(2-cloro-2-oxoetóxi)etil](4-metoxibenzil)-carbamato de benzila



Estágio a):

- 12 g (74,4 mmols) de *tert*-butil (2-hidroxietil)-carbamato são agitados com 43,6 g (223,3 mmols) de bromacetato de *tert*-butila em uma mistura de 400 ml de tolueno e 20 g de soda cáustica concentrada na presença
- 15 de 200 mg (0,59 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio por 1 hora

à temperatura ambiente. Depois, acrescentam-se novamente 15 g de bromacetato de *tert*-butila e agita-se a mistura por mais uma hora à temperatura ambiente. Depois, dilui-se com tolueno e água e separam-se as fases. A fase orgânica é secada e concentrada no vácuo. O resíduo é adicionado com 100 ml de ácido trifluoracético anidro e agitado por 90 minutos à temperatura ambiente. Depois, concentra-se e trata-se o resíduo resinoso com éter dietílico. Decanta-se e seca-se a resina remanescente no alto vácuo. Dessa maneira, obtêm-se 10,8 g (62% da teoria) do composto intermediário (ácido 2-aminoetóxi)acético (como trifluoracetato).

DC (acetoneitrila/água/ácido acético glacial 5:1:0,2):  $R_f = 0,08$ .

Estágio b):

Em seguida, o aminoácido obtido acima é reagido, tal como descrito para o produto intermediário 12A, para formar ácido (2-(((benzilóxi)carbonil)carbonil)(4-metoxibenzil)amino)etóxi)acético.

Rendimento: 2,56 g (13% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,16$  min;

LC-MS (método 12):  $R_t = 3,1$  min;  $m/z = 374$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio c):

2,56 g (6,86 mmols) do ácido (2-(((benzilóxi)carbonil)(4-metoxibenzil)amino)etóxi)-acético são reagidos, então, tal como descrito no produto intermediário 12A, com cloreto de tionila para formar o composto do título.

Rendimento: 2,65 g (99% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,11$  min.

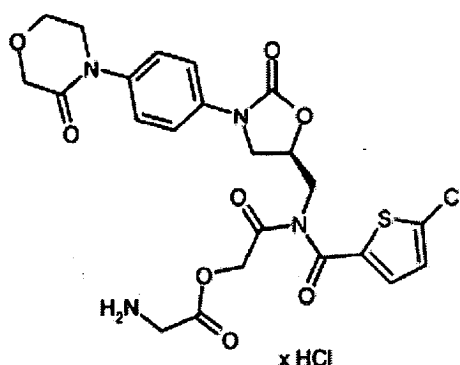
Exemplos de concretização:

Prescrição geral 2 para a preparação de sais de césio de ácidos carboxílicos ou derivados de aminoácidos adequadamente protegidos:

1 mmol do ácido carboxílico correspondente é dissolvido em uma mistura de 10 ml de dioxano e 10 ml de água e adicionado com 0,5 mmol de carbonato de césio. Em seguida, é liofilizado.

Exemplo 1

Cloridrato de 2-(((5-cloro-2-tienil)carbonil)((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)amino]-2-oxoetil glicina



### Estágio a):

11 mg (21  $\mu$ mol) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 7,9 mg (26  $\mu$ mol) do sal de césio de boc-glicina (preparado a partir de boc-glicina de acordo com a prescrição geral 2) em 5 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 3 horas à temperatura ambiente, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 7 mg (50% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,2$  min;

10 LC-MS (método 6):  $R_t = 2,11$  min;  $m/z = 651$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Estágio b)

7 mg (11  $\mu$ mol) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 3 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

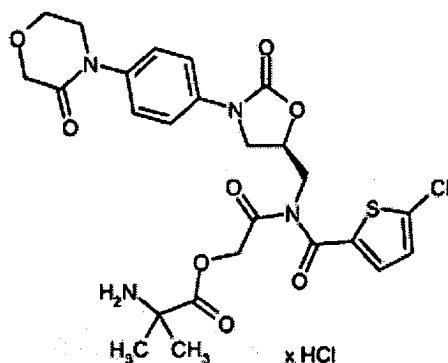
Rendimento: 4,5 mg (72% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,2$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 1,41$  min;  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Exemplo 2

20 Cloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil-2-metilalanina

Estágio a):

38 mg (74  $\mu\text{mols}$ ) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 32,3 mg (96  $\mu\text{mols}$ ) do sal de césio de *N*-*boc*-2-metilalanina de acordo com a prescrição geral 2) em 38 ml de dimetilformamida. Depois de 3 horas à temperatura ambiente com tratamento de ultrassom, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondente são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 29 mg (58% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,38$  min;

10 LC-MS (método 6):  $R_t = 2,27$  min;  $m/z = 679$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

15 16,3 mg (24  $\mu\text{mols}$ ) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 3 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Depois de 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

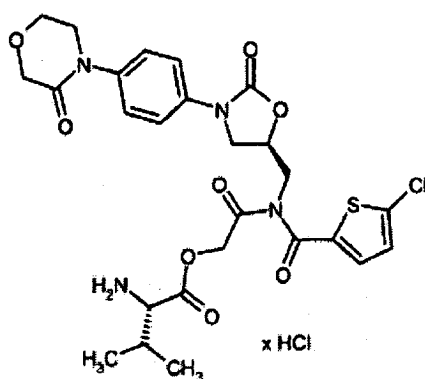
Rendimento: 13 mg (88% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,3$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,27$  min;  $m/z = 579$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 3

20 Cloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil](((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)amino]-2-oxoetil L-valina

Estágio a):

19 mg (37  $\mu\text{mol}$ s) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 16,8 mg (48  $\mu\text{mol}$ s) do sal de céσιο de *N*-*boc*-valina (preparada a partir de *N*-*boc*-valina de acordo com a prescrição geral 2) em 10 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 1,5 hora à temperatura ambiente com tratamento de ultrassom, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 13,5 mg (53% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,45$  min;

10 LC-MS (método 4):  $R_t = 2,69$  min;  $m/z = 693$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

13,5 mg (19  $\mu\text{mol}$ s) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 3 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

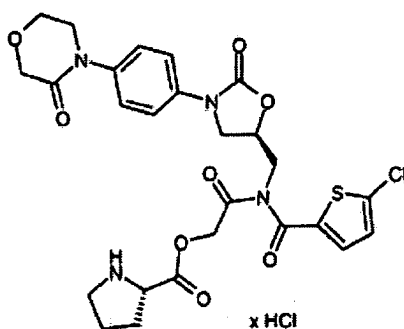
Rendimento: 12 mg (98% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,43$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 1,54$  min;  $m/z = 593$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 4

20 Cloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil L-prolina

Estágio a):

20 mg (39  $\mu\text{mol}$ s) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 17,6 mg (51  $\mu\text{mol}$ s) do sal de céσιο de *N*-*boc*-prolina (preparada a partir de *N*-*boc*-prolina de acordo com a prescrição geral 2) em 5 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 2 horas à temperatura ambiente com tratamento de ultrassom, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 11,4 mg (42% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,44$  min;

10 LC-MS (método 4):  $R_t = 2,61$  min;  $m/z = 691$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

11,3 mg (16  $\mu\text{mol}$ s) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 2,5 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

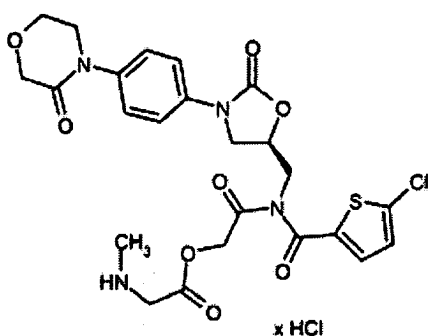
Rendimento: 10 mg (97% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,34$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,26$  min;  $m/z = 591$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 5

20 Cloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]]{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil]amino]-2-oxoetil *N*-metilglicina

Estágio a):

20 mg (39  $\mu$ mols) de produto intermediário 1A são dissolvidos em 17,5 mg (55  $\mu$ mols) do sal de césio de *N*-boc-sarcosina (preparada a partir de *N*-boc-sarcosina de acordo com a prescrição geral 2) em 4 ml de dimetilformamida. Depois de 3 horas à temperatura ambiente com tratamento de ultrassom, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 11 mg (42% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,35$  min;

10 LC-MS (método 5):  $R_t = 2,43$  min;  $m/z = 665$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

11 mg (16  $\mu$ mols) do produto intermediário protegido obtido acima são adicionados com 2 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq$  25°C e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

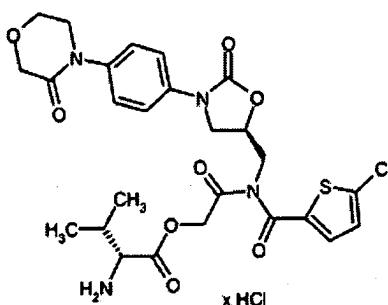
Rendimento: 9,5 mg (96% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,24$  min;

LC-MS (método 4):  $R_t = 1,57$  min;  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 6

20 Cloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil D-valina



Estágio a):

20 mg (40  $\mu$ mol) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 19 mg (55  $\mu$ mol) do sal de césio de boc-D-valina (preparado a partir de boc-D-valina de acordo com a prescrição geral 2) em 4 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 2 horas à temperatura ambiente, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 23 mg (85% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t$  = 5,6 min;

10 LC-MS (método 4):  $R_t$  = 2,72 min;  $m/z$  = 693 (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

23 mg (33  $\mu$ mol) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 3 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq$  25°C e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

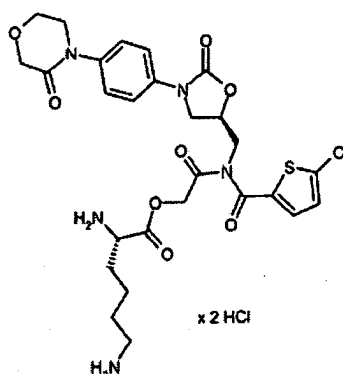
Rendimento: 20 mg (96% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t$  = 4,5 min;

LC-MS (método 6):  $R_t$  = 1,3 min;  $m/z$  = 593 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 7

20 Dicloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil L-lisina



Estágio a):

20 mg (40  $\mu$ mol) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 26 mg (55  $\mu$ mol) do sal de céσιο de *N,N*-bis-boc-lisina (preparado a partir de *N,N*-bis-boc-lisina de acordo com a prescrição geral 2) em 4 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 2 horas à temperatura ambiente, purifica-se através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 14 mg (43% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,63$  min;

10 LC-MS (método 5):  $R_t = 2,66$  min;  $m/z = 822$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

14 mg (17  $\mu$ mol) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 2,5 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 30 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

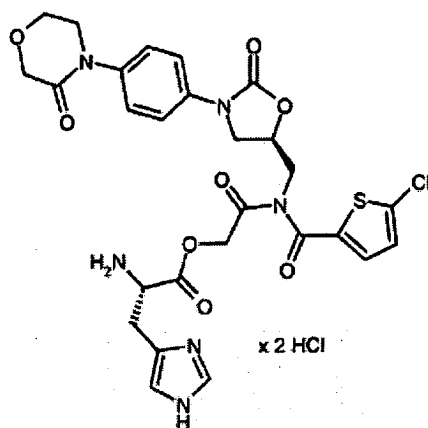
Rendimento: 10 mg (86% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,1$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 0,92$  min;  $m/z = 622$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 8

20 Dicloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil L-histidina



Estágio a):

20 mg (40  $\mu$ mol) do produto intermediário 1A são dissolvidos com 21 mg (55  $\mu$ mol) do sal de césio de boc-L-histidina (preparado a partir de boc-L-histidina de acordo com a prescrição geral 2) em 4 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 2,5 horas à temperatura ambiente, o solvente é removido no vácuo. O resíduo é retomado em acetonitrila/água (1:1) e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 21,9 mg (77% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,64$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 1,67$  min;  $m/z = 731$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

21,9 mg (30  $\mu$ mol) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 6 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 90 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$ . O resíduo é retomado em acetonitrila/água (1:1) e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

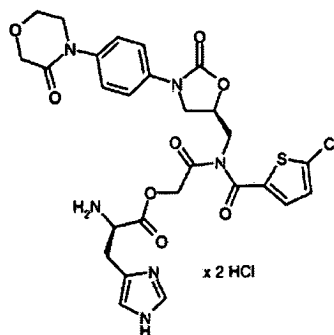
Rendimento: 7,2 mg (34% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,11$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 2,56$  min;  $m/z = 631$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 9

Dicloridrato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil D-histidina



Estágio a):

25 mg (49  $\mu$ mol) de produto intermediário 1A são dissolvidos com 26 mg (68  $\mu$ mol) do sal de césio de boc-D-histidina (preparado a partir de boc-D-histidina de acordo com a prescrição geral 2) em 5 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 16 horas à temperatura ambiente, o solvente é removido no vácuo. O resíduo é retomado em acetonitrila/água (1:1) e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 18,3 mg (51% da teoria)

10 HPLC (método 2):  $R_t = 4,62$  min.

Estágio b):

18 mg (25  $\mu$ mol) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 2 ml de solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Após 4 horas, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$ . O resíduo é retomado em acetonitrila/água (1:1) e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e o resíduo é liofilizado através de dioxano.

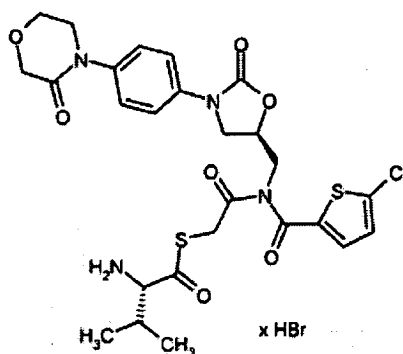
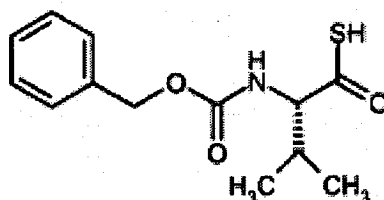
Rendimento: 6 mg (37% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,1$  min;

20 LC-MS (método 5):  $R_t = 1,15$  min;  $m/z = 631$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 10

Bromidrato de S-{2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]amino]-2-oxoetil} (2S)-2-amino-3-metilbutanotiol

Estágio a):S-ácido (2S)-2-[[benzilóxi]carbonil]amino]-3-metilbutanoíco

O composto do título é preparado a partir de Z-valina de maneira análoga à prescrição conhecida da literatura [R. Michelot et al., *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 4, 2201].

Estágio b):

200 mg (748  $\mu$ mols) de S-ácido (2S)-2-[[benzilóxi]carbonil]amino]-3-metilbutanoíco são retomados em 10 ml de dioxano e 10 ml de água e adicionados com 110 mg (337  $\mu$ mols) de carbonato de césio. Tão logo tenha se formado uma solução límpida, é liofilizada. Obtêm-se 300 mg do sal de césio em rendimento quantitativo.

27 mg (68  $\mu$ mols) deste sal de césio, bem como 25 mg (49  $\mu$ mols) do produto intermediário 1A são dissolvidos em 5 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 2 horas à temperatura ambiente, o solvente é removido no vácuo. O resíduo é retomado em acetonitrila/água (1:1) e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 24 mg (66% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,62$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 2,47$  min;  $m/z = 743$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio c):

24 mg (32,3  $\mu\text{mol}$ s) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 2 ml de uma solução a 33% de brometo de hidrogênio em ácido acético glacial. Depois de agitar por 1 hora à temperatura ambiente, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano/água.

5

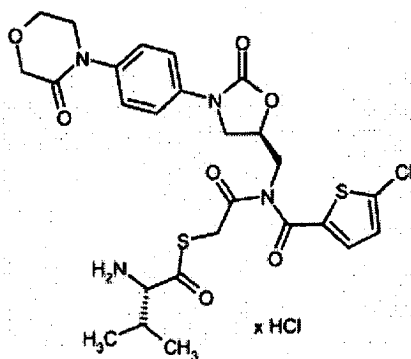
Rendimento: 21 mg (94% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,43$  min;

LC-MS (método 4):  $R_t = 1,63$  min;  $m/z = 609$  (M+H)<sup>+</sup>.

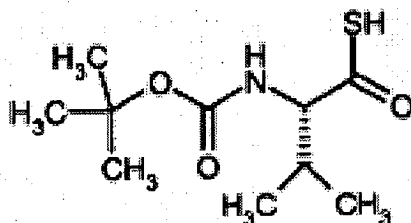
### Exemplo 11

- 10 Cloridrato de S-{2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetil} (2S)-2-amino-3-metilbutanotiol



### Estágio a):

S-ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanotioico



- 15 O composto do título é preparado a partir de boc-valina de maneira análoga à prescrição conhecida da literatura [R. Michelot et al., *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 4, 2201).

### Estágio b):

- 20 200 mg (857  $\mu\text{mol}$ s) de S-ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanotioico são retomados em 10 ml de dioxano e 10 ml de água e adicionados com 126 mg (386  $\mu\text{mol}$ s) de carbonato de céσιο. Tão logo se

formou uma solução clara, é liofilizada. Obtêm-se 310 mg do sal de céσιο em rendimento quantitativo.

25 mg (68  $\mu$ mol) deste sal de céσιο, bem como 25 mg (49  $\mu$ mol) do produto intermediário 1A são dissolvidos em 4 ml de dimetilformamida. Depois de agitar por 1 hora à temperatura ambiente, o solvente é removido no vácuo. O resíduo é retomado em acetonitrila/água (1:1) e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 23 mg (65% da teoria)  
 HPLC (método 2):  $R_t = 5,64$  min;  
 LC-MS (método 4):  $R_t = 2,76$  min;  $m/z = 709$  (M+H)<sup>+</sup>.

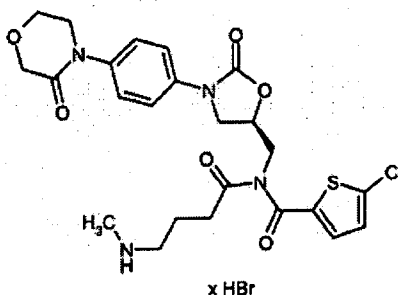
Estágio c):

23 mg (32  $\mu$ mol) do estágio intermediário protegido obtido acima são adicionados com 4 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Depois de agitar por 1 hora à temperatura ambiente, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^\circ\text{C}$  e o resíduo é liofilizado a partir de dioxano.

Rendimento: 20 mg (97% da teoria)  
 HPLC (método 2):  $R_t = 4,47$  min;  
 LC-MS (método 6):  $R_t = 1,35$  min;  $m/z = 609$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 12

Bromidrato de 5-cloro-N-[4-(metilamino)butanoil]-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida



Estágio a):

25 145,4 mg (0,334 mmol) do composto (A) são dissolvidos em 25 ml de dimetilformamida, adicionados com 24 mg (1 mmol) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Depois, é

acrescentado 1,8 g (6,67 mmols) do produto intermediário 7A. É agitado por mais 15 minutos à temperatura ambiente e em seguida, a preparação é adicionada com algumas gotas de água. Em seguida, é concentrado e o resíduo é retomado em 300 ml de diclorometano. Inicialmente, extrai-se por agitação com água e depois, três vezes com 300 ml de uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. A fase de diclorometano é separada e concentrada. O resíduo é misturado com uma mistura de 15 ml de diclorometano e 10 ml de éter dietílico. Filtra-se o insolúvel e concentra-se a solução remanescente. O resíduo é purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes, que contêm um subproduto bisacilado, que se forma após a enolização do composto monoacila, são concentradas e seca no alto vácuo. Obtém-se uma fração limpa de 41 mg (13,6% da teoria), bem como uma fração levemente impura de 59 mg (19,6% da teoria), que são usadas juntas no estágio seguinte.

HPLC (método 2):  $R_t = 6,06$  min;  
 LC-MS (método 5):  $R_t = 2,88$  min;  $m/z = 902$  (M+H)<sup>+</sup>.

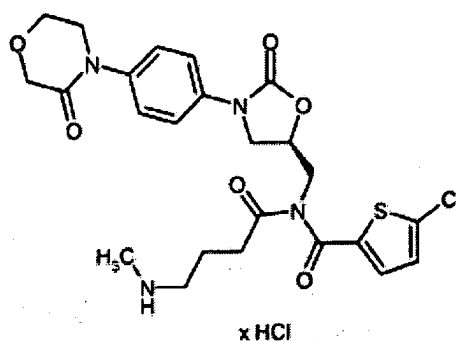
Estágio b):

100 mg (0,11 mmol) do estágio intermediário protegido por Z obtido acima, são retomados em 3,3 ml de ácido acético glacial e adicionados com 17 ml de uma solução a 33% de brometo de hidrogênio em ácido acético glacial. Nessas condições, ocorre também a dissociação do éster enólico. Depois de agitar por 5 minutos à temperatura ambiente, a reação do composto-alvo está concluída e a preparação é concentrada no alto vácuo. O resíduo é concentrado duas vezes em acetonitrila e em seguida, purificado através de HPLC preparatória.

Rendimento: 29,6 mg (73,5% da teoria)  
 HPLC (método 2):  $R_t = 4,2$  min;  
 LC-MS (método 6):  $R_t = 1,19$  min;  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 13

30 Cloridrato de 5-cloro-N-[4-(metilamino)butanoil]-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida



59 mg (0,096 mmol) do composto do exemplo 12 são dissolvidos em 40 ml de acetonitrila/água (1:1) e adicionados com 1 g (4,8 mmols) de éster di-*tert*-butílico de ácido pirocarbônico ("anidrido boc"). Em seguida, acrescentam-se 37  $\mu$ l de *N,N*-di-isopropiletilamina em porções, não devendo ser ultrapassado um pH de 7,8. Após a conclusão da reação depois de aproximadamente 15 minutos, ajusta-se um pH entre 3 e 4 com ácido acético e concentra-se no vácuo. O resíduo é retomado em acetonitrila e purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no vácuo. Obtêm-se 15,5 mg (26% da teoria) do estágio intermediário protegido por boc. 12,5 mg (0,02 mmol) destes são tratados, logo a seguir, com 5 ml de uma solução a 22% de cloreto de hidrogênio em dioxano. Depois de 10 minutos, a mistura é concentrada no vácuo a  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ . O resíduo é retomado em água e agitado com diclorometano. A fase aquosa é ajustada para pH 4 com ácido clorídrico e em seguida, liofilizado.

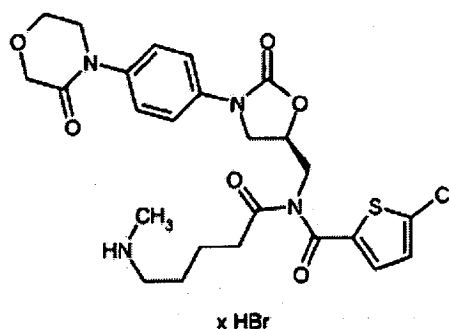
Rendimento: 3,5 mg (31% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,24$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 1,43$  min;  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 14

20 Bromidrato de 5-cloro-*N*-[5-(metilamino)pentanoil]-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



Estágio a):

153,6 mg (0,352 mmol) do composto (A) são dissolvidos em 25 ml de dimetilformamida, adicionados com 25 mg (1 mmol) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Depois são acrescentados 2 g (7,05 mmols) do produto intermediário 8A, dissolvidos em 5 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente e em seguida, adicionam-se algumas gotas de água à preparação. Em seguida, é concentrado e o resíduo é retomado em 500 ml de diclorometano. Extrai-se duas vezes por agitação com 300 ml de uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. A fase de diclorometano é separada e concentrada. O resíduo é purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes, que contêm um subproduto bisacilado, que se forma após a enolização do composto monoacila, são concentradas e secadas no alto vácuo. Obtêm-se 50 mg (15,2% da teoria) de uma fração levemente contaminada, que é usada como tal no estágio seguinte.

HPLC (método 2):  $R_t = 6,23$  min.

Estágio b):

50 mg (0,027 mmol) do estágio intermediário protegido por Z obtido acima são retomados em 1 ml de ácido acético glacial e adicionados com 5 ml de uma solução a 33% de brometo de hidrogênio em ácido acético glacial. Nessas condições, ocorre também a dissociação do éster enólico. Depois de agitar por 10 minutos à temperatura ambiente, a reação para formar o composto-alvo está concluída e a preparação é concentrada no alto vácuo. O resíduo é concentrado duas vezes em acetonitrila e em seguida, purificado através de HPLC preparatória múltipla.

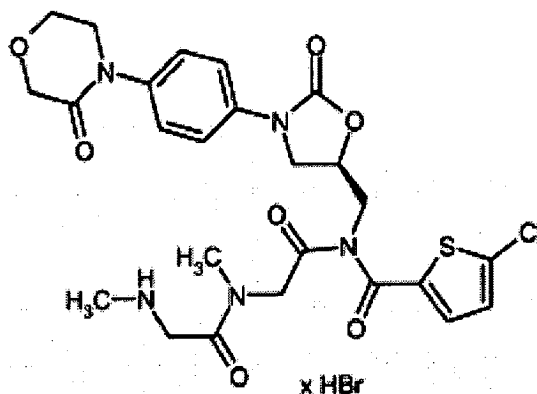
Rendimento: 0,5 mg (3% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,32$  min;

LC-MS (método 4):  $R_t = 1,31$  min;  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 15

5 Bromidrato de *N*-metilglicil-*N*-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*-{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)glicinamida



Estágio a):

10 108 mg (0,19 mmol) do produto intermediário 2A são dissolvidos em 25 ml de dimetilformamida, adicionados com 14 mg (0,57 mmol) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 15 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 534 mg (2,95 mmols) do produto intermediário 11A, dissolvidos em 5 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 10 minutos à temperatura ambiente e a seguir, adicionam-se algumas gotas de água à preparação. Depois é concentrado e o resíduo é retomado em 500 ml de diclorometano. Agita-se três vezes com 300 ml de uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. A fase de diclorometano é separada e concentrada. O resíduo é purificado duas vezes através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 31 mg (23% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5,15$  min;

20 LC-MS (método 5):  $R_t = 2,28$  min;  $m/z = 712$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

25 31 mg (0,044 mmol) do estágio intermediário protegido por Z obtido acima são retomados em 1 ml de ácido acético glacial e adicionados com 3 ml de uma solução a 33% de brometo de hidrogênio em ácido acético glacial. Depois de agitar por 45 minutos à temperatura ambiente, concentra-

se no alto vácuo. O resíduo é purificado através de HPLC preparatória múltipla.

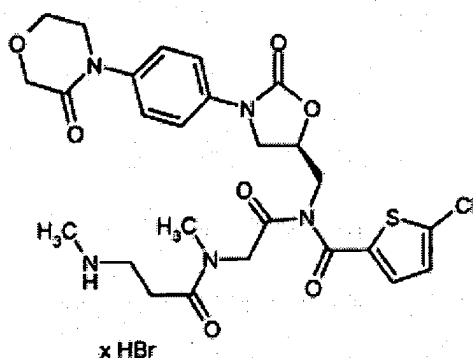
Rendimento: 1 mg (3,3% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,23$  min;

5 LC-MS (método 4):  $R_t = 1,32$  min;  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 16

Bromidato de *N*-metil- $\beta$ -alanil-*N*-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-*N*<sup>2</sup>-metil-*N*-{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)glicinamida



#### Estágio a):

10 40 mg (0,069 mmol) do produto intermediário 6A são dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida, adicionados com 5 mg (0,21 mmol) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 15 minutos à temperatura ambiente. Depois são acrescentados 249 mg (1,38 mmol) do produto intermediário 11A, dissolvidos em 5 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos

15 à temperatura ambiente e em seguida, adicionam-se algumas gotas de água à preparação. Em seguida, concentra-se e retoma-se o resíduo em 500 ml de diclorometano. Agita-se duas vezes com 50 ml de solução de bicarbonato de sódio a 5%. A fase de diclorometano é separada e concentrada. O resíduo é purificado duas vezes através de HPLC preparatória (método 1). As

20 frações correspondentes são concentradas e secadas no alto vácuo.

Rendimento: 4.6 mg (9.2% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 5.16$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 2.17$  min;  $m/z = 726$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Estágio b):

25 4,2 mg (0,006 mmol) do estágio intermediário protegido por Z

obtido acima são adicionados com 1 ml de uma solução a 33% de brometo de hidrogênio em ácido acético glacial. Depois de agitar por 30 minutos à temperatura ambiente, concentra-se no alto vácuo. O resíduo é retomado em água, agitado com diclorometano e a fase aquosa, em seguida, é liofilizada.

5

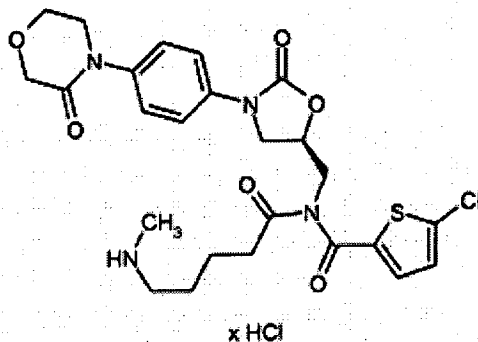
Rendimento: 2 mg (51% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,25$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,16$  min;  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Exemplo 17

- 10 Cloridrato de 5-cloro-N-[5-(metilamino)pentanoil]-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida



### Estágio a):

- 1,96 g (4,5 mmols) do composto (A) é dissolvido em 70 ml de dimetilformamida, adicionado com 323 mg (13,5 mmols) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Depois são acrescentados 5,1 g (18 mmols) do produto intermediário 8A, dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente e adicionam-se, depois, 20 ml de água à preparação. Em seguida, é concentrado e o resíduo é retomado em 500 ml de acetato de etila. Agita-se três vezes com 300 ml de uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. A fase de acetato de etila é separada e concentrada. O resíduo é misturado com 40 ml de uma mistura de diclorometano/éter dietílico (2:1) e em seguida, filtrado. A solução remanescente é concentrada no vácuo. Em seguida, o resíduo é misturado por 2 horas com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em diclorometano, sendo que o éster enólico inicialmente formado é dissociado. Em seguida, é concentrado e o resíduo remanescente é

25

purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetato de etila/tolueno 5:1 como eluente. As frações correspondentes são concentradas e obtêm-se 721 mg (23,5% da teoria) do estágio intermediário protegido por Z.

5 HPLC (método 2):  $R_f = 5,54$  min.

Estágio b):

720 mg (1,05 mmol) do produto intermediário protegido por Z obtido acima são agitados durante a noite em 20 ml de ácido trifluoracético anidro. A seguir, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a  
10 temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 100 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e extraído por agitação duas vezes cada com 100 ml de diclorometano e 100 ml de acetato de etila. A fase aquosa é concentrada e o resíduo é purificado através de HPLC preparatória. Após a concentração das frações correspondentes e liofilização  
15 em ácido clorídrico (pH 3), obtêm-se o composto-alvo.

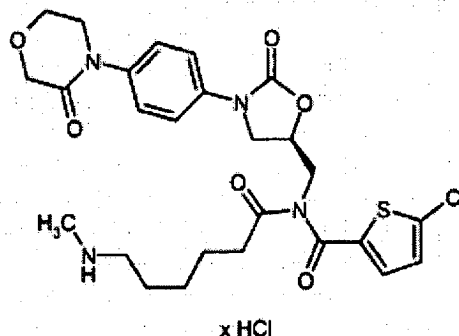
Rendimento: 20 mg (3,3% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,29$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 1,27$  min;  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 18

20 Cloridrato de 5-cloro-N-[6-(metilamino)hexanoil]-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida



Estágio a):

2 g (4,59 mmols) do composto (A) são dissolvidos em 70 ml de dimetilformamida, adicionados com 330 mg (13,8 mmols) de hidreto de sódio  
25 e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 5,1 g (18 mmols) do produto intermediário 10A, dissolvidos

em 10 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente e depois adicionam-se 20 ml de água à preparação. Em seguida, é concentrado e o resíduo é misturado por 2 horas com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em diclorometano, sendo que o éster enólico inicialmente formado é dissociado. Em seguida, é concentrado e o resíduo retomado em 600 ml de acetato de etila. Extrai-se três vezes por agitação com uma solução de carbonato de sódio a 10%. A fase de acetato de etila é separada e concentrada. O resíduo é misturado com 150 ml de uma mistura de diclorometano/éter dietílico (2:1) e em seguida, filtrado. A solução remanescente é concentrada no vácuo e o resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetato de etila/tolueno 5:1 como eluente. As frações correspondentes são concentradas, sendo que o produto é obtido ainda levemente contaminado. Uma nova purificação através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetonitrila/diclorometano 1:1 como eluente, leva, então, a 572 mg (18% da teoria) do estágio intermediário protegido por Z mais limpo.

HPLC (método 2):  $R_t = 5,68$  min.

Estágio b):

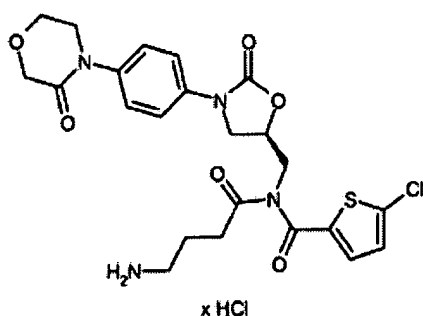
572 mg (0,82 mmol) do produto intermediário obtido acima são tratados em 50 ml de ácido trifluoroacético anidro em um banho de ultrassom por 6 horas. Em seguida, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 100 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e filtrado. A fase aquosa é concentrada e o resíduo é purificado através de HPLC preparatória. Após a concentração das frações correspondentes e liofilização em ácido clorídrico (pH 3), obtêm-se 283 mg (58% da teoria) do composto-alvo.

HPLC (método 2):  $R_t = 4,35$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,24$  min;  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 19

Cloridrato de *N*-(4-aminobutanoil)-5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



Estágio a):

1,33 g (3,06 mmols) do composto (A) são dissolvidos em 75 ml de dimetilformamida, adicionados com 220 mg (9,2 mmols) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 11,5 g (30,6 mmols) do produto intermediário 14A, dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente e depois adicionam-se 20 ml de água à preparação. Em seguida, é concentrado e o resíduo é retomado em 300 ml de acetato de etila. Extrai-se três vezes por agitação com 300 ml de uma solução de carbonato de sódio a 10%. A fase orgânica é separada, concentrada e o resíduo é retomado em 50 ml de diclorometano. Após rápida mistura, os componentes insolúveis são filtrados e a fase de diclorometano é concentrada. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetato de etila/tolueno 5:1 como eluente. As frações contendo produto, que contêm um subproduto bisacilado ( $m/z = 1113$ ), são concentradas. Em seguida, o resíduo é misturado por 2 horas com 10 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em diclorometano, sendo que o éster enólico inicialmente formado é dissociado. Em seguida, é concentrado e o resíduo remanescente é novamente purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetato de etila/tolueno 5:1 como eluente. As frações correspondentes são concentradas e obtêm-se 151 mg (7% da teoria) do produto intermediário protegido duas vezes.

HPLC (método 2):  $R_t = 5,83$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 2,61$  min;  $m/z = 775$  (M+H)<sup>+</sup>.

25 Estágio b):

151 mg (0,2 mmol) do estágio intermediário obtido acima são

agitados em 8 ml de ácido trifluoracético anidro à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 100 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e extraído por agitação com 75 ml de diclorometano, bem como, em seguida, duas vezes com acetato de etila. A fase aquosa é concentrada e o resíduo é liofilizado a partir do ácido clorídrico (pH 3).

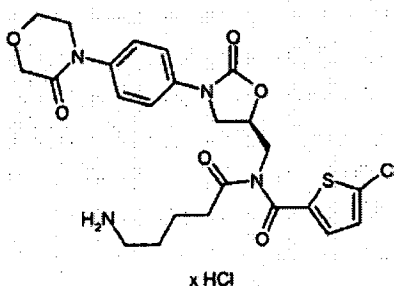
Rendimento: 70 mg (64% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,13$  min;

10 LC-MS (método 5):  $R_t = 1,38$  min;  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Exemplo 20

Cloridrato de *N*-(5-aminopentanoil)-5-cloro-*N*-{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil}tiofeno-2-carboxamida



### *Estágio a):*

15 2,83 g (6,5 mmols) do composto (A) são dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida, adicionados com 468 mg (19,5 mmols) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 7,6 g (19,5 mmols) do produto intermediário 12A, dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente e em seguida, adicionam-se 20 ml de água à preparação.

20 A seguir, é concentrado e o resíduo é misturado por 1 hora com 150 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em diclorometano, sendo que o éster enólico inicialmente formado é dissociado. Em seguida, é concentrado e o resíduo é retomado em 700 ml de acetato de etila. Extrai-se

25 duas vezes por agitação com 200 ml cada de uma solução de carbonato de sódio a 10%. A fase orgânica é separada, concentrada e o resíduo é retomado em 30 ml de acetato de etila, bem como 30 ml de éter dietílico. Após

rápida mistura, os componentes insolúveis são filtrados e a fase orgânica é concentrada. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetato de etila/tolueno 4:1 como eluente. As frações correspondentes são concentradas e o resíduo é retomado em 10 ml de acetato de etila. Acrescentam-se 100 ml de éter dietílico frio e deixa-se em repouso por 30 minutos a 0°C. Separa-se por filtração e trata-se o resíduo novamente com 100 ml de éter dietílico. Após nova filtração, o resíduo é acumulado e secado. Obtém-se 1 g (20% da teoria) do produto intermediário protegido duas vezes.

- 10 HPLC (método 2):  $R_t = 5,92$  min;  
 LC-MS (método 6):  $R_t = 2,68$  min;  $m/z = 789$  (M+H)<sup>+</sup>.

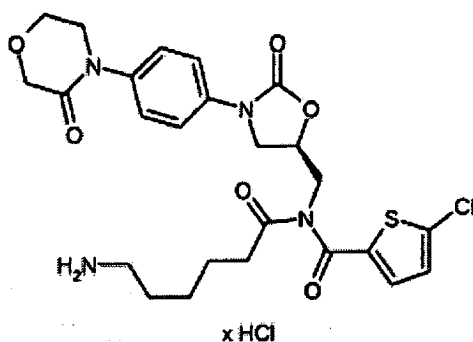
Estágio b):

- 15 1 g (1,3 mmol) do estágio intermediário obtido são tratados em 70 ml de ácido trifluoracético anidro por 6 horas no banho de ultrassom. Em seguida, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 350 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e depois de misturar por 15 minutos à temperatura ambiente, é extraído por agitação com 100 ml de diclorometano. A fase aquosa é separada e em seguida, novamente extraída por agitação com 100 ml de acetato de etila. A fase aquosa é separada, depois é rapidamente destilada no alto vácuo para remover o acetato de etila residual e finalmente, liofilizada.

- 25 Rendimento: 586 mg (81% da teoria)  
 HPLC (método 2):  $R_t = 4,2$  min;  
 LC-MS (método 6):  $R_t = 1,17$  min;  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 21

Cloridrato de N-(6-amino-hexanoil)-5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



Estágio a):

1,6 g (3,7 mmols) do composto (A) é dissolvido em 50 ml de dimetilformamida, adicionado com 263 mg (11 mmols) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 14,1 g (36,6 mmols) do produto intermediário 13A, dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente e depois adicionam-se 20 ml de água à preparação. É concentrado e o resíduo é retomado em 500 ml de acetato de etila. Extrai-se três vezes por agitação com 100 ml cada de uma solução de carbonato de sódio a 10%. A fase orgânica é separada, concentrada e o resíduo é retomado em 15 ml de diclorometano/éter dietílico (2:1). Após rápida mistura, os componentes insolúveis são filtrados e a fase orgânica é concentrada. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetato de etila/tolueno 5:1 como eluente. Obtêm-se 256 mg (9% da teoria) do produto intermediário protegido duas vezes.

HPLC (método 2):  $R_t = 6,07$  min;

LC-MS (método 5):  $R_t = 2,92$  min;  $m/z = 803$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

256 mg (0,32 mmol) do estágio intermediário obtido acima são misturados em 10 ml de ácido trifluoracético anidro à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 100 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e depois de misturar por 15 minutos à temperatura ambiente, é extraído por agitação com 100 ml de diclorometano. A fase aquosa é separada e em seguida, novamente extraída por agitação com 100 ml de acetato de etila. A fase aquosa é

concentrada e o resíduo é purificado através de HPLC preparatória. As frações correspondentes são concentradas e o resíduo é liofilizado a partir de ácido clorídrico (pH 3).

Rendimento: 29 mg (16% da teoria)

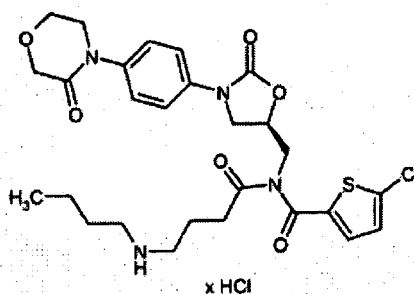
5

HPLC (método 2):  $R_t = 4,28$  min;

LC-MS (método 6):  $R_t = 1,24$  min;  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Exemplo 22

Cloridrato de *N*-[4-(butilamino)butanoil]-5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida



### 10 Estágio a):

3,215 g (7,38 mmols) do composto (A) são dissolvidos em 60 ml de dimetilformamida, adicionados com 531 mg (22,1 mmols) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 6,9 g (22,1 mmols) do produto intermediário 15A, dis-

15

solvidos em 10 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 10 minutos à temperatura ambiente e em seguida, adicionam-se 10 ml de água à preparação. A seguir, é concentrado e o resíduo é misturado durante a noite com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em diclorometano, sendo que o éster enólico inicialmente formado é dissociado. Filtra-se e concentra-

20

se a solução remanescente. O resíduo é retomado em 600 ml de acetato de etila e extraído três vezes por agitação com 100 ml de uma solução de carbonato de sódio a 10%, bem como uma vez com água. A fase de acetato de etila é separada e concentrada. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetonitrila/diclorometano 1:1 como eluente.

25

As frações correspondentes são concentradas. O produto resinoso remanescente é retomado em 20 ml de acetato de etila e adicionado com 40 ml

de éter dietílico límpido. Filtra-se e lava-se o resíduo remanescente com éter dietílico. Após secagem no alto vácuo, obtêm-se 1,7 g (32,4% da teoria) do produto intermediário protegido por Z.

HPLC (método 2):  $R_t = 6,0$  min;

5 LC-MS (método 12):  $R_t = 3,9$  min;  $m/z = 711$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

1,7 g (2,39 mmols) do produto intermediário protegido é retomado em 50 ml de ácido trifluoracético anidro e tratado por 5 horas com ultrassom. Em seguida, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 200 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e extraído três vezes por agitação com 25 ml de acetato de etila. A fase aquosa é liofilizada, em seguida, novamente retomada em ácido clorídrico (pH 3), filtrada e novamente liofilizada.

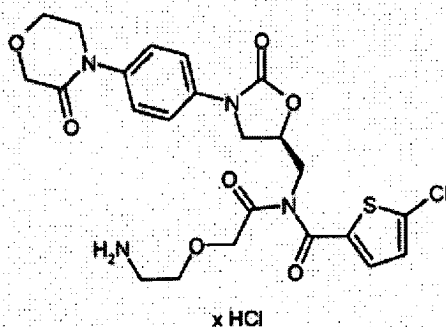
15 Rendimento: 450 mg (31% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,57$  min;

LC-MS (método 13):  $R_t = 2,81$  min;  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 23

20 Cloridrato de *N*-[(2-aminoetóxi)acetil]-5-cloro-*N*-[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Estágio a):

589,6 mg (1,35 mmol) do composto (A) são dissolvidos em 25 ml de dimetilformamida, adicionados com 97 mg (4 mmols) de hidreto de sódio e a mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentam-se 2,65 g (6,76 mmols) do produto intermediário 16A, dissolvidos em 4 ml de dimetilformamida. Agita-se por mais 10 minutos à temperatura ambiente

e em seguida, adicionam-se 5 ml de água à preparação. Em seguida, é concentrado e o resíduo é misturado durante a noite com 150 ml de uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em diclorometano. Em seguida, é novamente concentrado e o resíduo é retomado em 200 ml de acetato de etila. Extrai-se  
5 duas vezes por agitação com 50 ml cada de uma solução de carbonato de sódio a 10%. A fase orgânica é separada, concentrada e o resíduo é misturado com 30 ml de acetato de etila. Os componentes insolúveis são filtrados e a fase orgânica é concentrada. O resíduo é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel com acetonitrila/diclorometano 1:1 como eluente. As frações con-  
10 tendo produto são concentradas e o resíduo é novamente purificado através de HPLC preparatória (método 1). As frações correspondentes são concentradas e secadas. Obtêm-se 30 mg (30% da teoria) do produto intermediário protegido duas vezes.

HPLC (método 2):  $R_t = 5,71$  min;

15 LC-MS (método 12):  $R_t = 3,74$  min;  $m/z = 791$  (M+H)<sup>+</sup>.

Estágio b):

30 mg (0,038 mmol) do estágio intermediário protegido são agitados em 50 ml de ácido trifluoracético anidro durante a noite. Em seguida, a preparação é concentrada no alto vácuo, sendo que a temperatura é mantida em aproximadamente 20°C. O resíduo é retomado em 30 ml de ácido clorídrico ajustado para pH 3 e a mistura é adicionada com 20 ml de diclorometano. As fases são separadas e a fase aquosa é novamente extraída por agitação com 20 ml de diclorometano, bem como, em seguida, com 20 ml de acetato de etila. A fase aquosa é separada, depois é rapidamente destilada no alto vácuo para remover o acetato de etila residual e, finalmente,  
25 liofilizada.

Rendimento: 17 mg (78% da teoria)

HPLC (método 2):  $R_t = 4,14$  min;

LC-MS (método 12):  $R_t = 1,67$  min;  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>.

30 B. Determinação da solubilidade, estabilidade e comportamento de liberação

a) Determinação da solubilidade:

A substância de teste é suspensa em água ou ácido clorídrico

diluído (pH 4). Essa suspensão é agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Após a ultracentrifugação com 224000 g por 30 minutos, o sobrenadante é diluído com dimetilsulfóxido e analisado por meio de HPLC. Uma curva de calibração de dois pontos do composto do teste em dimetilsulfóxido é usada para a quantificação.

Método HPLC:

Agilent 1100 com DAD (G1315A), bomba quat. (G1311A), "auto-sampler" CTC HTS PAL, "degaser" (G1322A) e termostato de coluna (G1316A); coluna: Zorbax Extend-C18 3,5  $\mu$ ; temperatura: 40°C; eluente A: água + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluente B: acetonitrila; taxa de vazão: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98% de A, 2% de B; rampa 0,5-4,5 min 10% de A, 90% de B; 4,5-6 min 10% de A, 90% de B; rampa 6,5-6,7 min 98% de A, 2% de B; 6,7-7,5 min 98% de A, 2% de B.

Os valores de solubilidade dos exemplos de concretização representativos em ácido clorídrico diluído (pH 4) são mostrados na tabela 1:

Tabela 1

exemplo n <sup>o</sup>	solubilidade [mg/litro]
1	320
2	> 500
3	340
4	480
5	330
6	860
7	340
10	680
11	960
12	350

Não se observa nenhuma decomposição dos compostos dos exemplos nessas soluções.

A solubilidade da substância ativa que lhe serve de base [composto (A)] em ácido clorídrico diluído (pH 4) é determinada neste teste com 8,1 mg/litro.

Em 5% de dextrose, que é ajustada para pH 4 com ácido clorídrico, determina-se uma solubilidade de 2,70 g/litro para o composto do e-

xemplo 13; para os compostos dos exemplos 20, 21 e 22 são medidas solubilidades, que se encontram acima de 3 g/litro.

b) Solubilidade em tampão com diversos valores de pH:

5 0,3 mg da substância do teste é pesado em um frasco de HPLC de 2 ml e adicionado com 0,5 ml de acetonitrila. Para dissolver a substância, o recipiente da amostra é colocado por cerca de 10 segundos no banho de ultrassom. Em seguida, é acrescentado 0,5 ml da respectiva solução-tampão e a amostra é novamente tratada no banho de ultrassom.

Soluções-tampão usadas:

10 pH 4,0: 1 litro de água Millipore é ajustado para pH 4,0 com ácido clorídrico a 1 N;

pH 7,4: 90 g de cloreto de sódio, 13,61 g de di-hidrogenofosfato de potássio e 83,35 g de soda cáustica a 1 M são completados para 1 litro com água Millipore e depois diluídos para 1:10.

15 5 µl da solução de teste são respectivamente analisados através de HPLC para seu teor de substância de teste inalterada durante um período de 24 horas a 37°C. Quantifica-se através das porcentagens por área dos picos correspondentes.

Método HPLC:

20 Agilent 1100 com DAD (G1314A), bomba binária (G1312A), "autosampler" (G1329A), forno de coluna (G1316A), termostato (G1330A); coluna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4,6 mm, 5 µm; temperatura da coluna: 30°C; eluente A: água + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluente B: acetonitrila.

Gradiente 1:

25 0-1,0 min 98% de A, 2% de B → 1,0-13,0 min 50% de A, 50% de B → 13,0-17,0 min 10% de A, 90% de B → 17,0-18,0 min 10% de A, 90% de B → 18,0-19,5 98% de A, 2% de B → 19,5-23,0 min 98% de A, 2% de B; taxa de vazão: 2,0 ml/min; detecção UV: 210 nm.

Gradiente 2:

30 0-3.0 min 78% de A, 22% de B → 3.0-15.0 min 78% de A, 22% de B → 15.0-17.0 min 10% de A, 90% de B → 17.0-18.0 min 10% de A, 90% de B → 18.0-20.0 98% de A, 2% de B → 20.0-23.0 min 98% de A, 2% de B;

taxa de vazão: 2.0 ml/min; detecção UV: 210 nm.

Gradiente 3:

0-3,0 min 70% de A, 30% de B → 3,0-15,0 min 70% de A, 30% de B → 15,0-17,0 min 10% de A, 90% de B → 17,0-18,0 min 10% de A, 90% de B → 18,0-20,0 98% de A, 2% de B → 20,0-23,0 min 98% de A, 2% de B;  
5 taxa de vazão: 2,0 ml/min; detecção UV: 210 nm.

As proporções das áreas de pico (F) nos respectivos momentos em relação às áreas de pico no momento de partida estão representadas na tabela 2 para exemplos de concretização representativos:

10

exemplo n°	pH do tampão	% da substância de teste após 4 horas [F (t = 4 horas) x 100/F(t=0 hora)]	% da substância de teste após 24 horas [F (t = 24 horas) x 100/F(t=0 hora)]
1	4	100	99
1	7,4	49	3
2	4	100	100
2	7,4	96	80
3	4	100	99
3	7,4	88	48
4	4	100	100
4	7,4	31	0
5	4	100	94
5	7,4	68	14
6	4	100	98
6	7,4	90	59
7	4	100	99
7	7,4	48	3
8	4	99	81
8	7,4	2	0
10	4	100	99
10	7,4	8	0
11	4	100	99
11	7,4	10	0
12	4	100	98
12	7,4	0	0
13	4	99	91
14	4	57	0
14	7,4	0	0
17	4	83	55
18	4	100	99
19	4	100	97
19	7,4	0	0
20	4	98	90

20	7,4	0	0
21	4	100	100
21	7,4	92	66
22	4	100	98

Neste teste, verifica-se com pH 7,4 simultaneamente com a diminuição do teor da substância de teste, um aumento do composto da substância ativa (A).

c) Estabilidade *in vitro* em plasma de rato (detecção de HPLC):

- 5                    1 mg de substância é dissolvido em 1,25 ml de dimetilsulfóxido. Em seguida, é acrescentado 1,25 ml de água. 500 µl dessa solução de amostra são adicionados com 500 µl de plasma de ratos aquecido a 37°C e agitados. Imediatamente, retira-se uma primeira amostra (10 µl) para a análise de HPLC. No período de até 2 horas após o início da incubação, retiram-se após 2, 5, 10, 30, 60 e 90 minutos de outras alíquotas e determina-se o teor da respectiva substância de teste e do composto de substância ativa (A) liberado da mesma.

Método de HPLC:

- 15                    Agilent 1100 com DAD (G1314A), bomba binária (G1312A), "autosampler" (G1329A), forno de coluna (G1316A), termostato (G1330A); coluna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; temperatura da coluna: 30°C; eluente A: água + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluente B: acetonitrila.

Gradiente:

- 20                    0-0,5 min 98% de A, 2% de B → 0,5-3,0 min 73% de A, 27% de B → 3,0-18,0 min 73% de A, 27% de B → 18,0-20,0 min 10% de A, 90% de B → 20,0-21,0 90% de A, 10% de B → 21,0-22, 5,0 min 98% de A, 2% de B → 22,5-25,0 min 98% de A, 2% de B; taxa de vazão: 2.0 ml/min; detecção UV: 248 nm.

Resultado:

- 25                    Os compostos dos exemplos 13, 17, 20, 22 e 23 são degradados neste teste com um tempo de semivalor inferior a 2 minutos com liberação do composto da substância ativa (A).

d) Estabilidade *in vitro* em plasma de rato e humano (detecção de LC/MS-MS):

Um volume de plasma definido (por exemplo, 2,0 ml) é aquecido em uma proveta fechada no banho-maria a 37°C. Após alcançar a temperatura especificada, acrescenta-se uma quantidade definida da substância do teste como solução (volume do solvente de no máximo 2% do volume do plasma). O plasma é agitado e uma primeira amostra (50-100 µl) é imediatamente retirada. No período de até 2 horas após o início da incubação, retiram-se, em seguida, mais 4-6 alíquotas.

As amostras de plasma são adicionadas de acetonitrila para precipitar as proteínas. Após a centrifugação, a substância do teste e eventualmente produtos de dissociação conhecidos da substância do teste são quantitativamente determinados no sobrenadante com um método de LC/MS-MS adequado.

Determinações de estabilidade em sangue de rato ou humano heparinizado são efetuadas tal como descrito para o plasma.

Na tabela 3 são mostradas as concentrações *c* do composto do exemplo 6 e do composto da substância ativa (A) liberado do mesmo determinadas em diferentes momentos no plasma de ratos Wistar:

Tabela 3:

tempo de incubação [h]	<i>c</i> [mg/litro] exemplo 6	<i>c</i> [mg/litro] composto (A)
0	0,403	0,0789
0,08	0,0756	0,155
0,17	0,0079	0,175
0,5	n. d.	0,178
1	n.d.	0,186
2	n.d.	0,187

Na tabela 4 estão representadas as concentrações *c* do composto do exemplo 13 e do composto da substância ativa (A) liberado do mesmo determinado em diferentes momentos no plasma de ratos Wistar:

Tabela 4

tempo de incubação [h]	<i>c</i> [mg/litro] exemplo 13	<i>c</i> [mg/litro] composto (A)
0	0,5	0,178
0,08	n.d.	0,237
0,17	n.d.	0,247
0,5	n.d.	0,257
1	n.d.	0,275

n.d. = não determinável (abaixo do limite de detecção).

e) Farmacocinética intravenosa em ratos Wistar:

No dia anterior à administração da substância, um cateter para obter sangue é implantado na veia jugular dos animais do experimento (ratos Wistar machos, peso corporal de 200-250 g) sob anestesia de Isofluran®.

No dia do ensaio, uma dose definida da substância do teste é aplicada como solução na veia caudal com uma seringa de vidro Hamilton® (administração de bolo, duração da aplicação < 10 segundos). Dentro de 24 horas após a administração da substância, retiram-se sequencialmente amostras de sangue (8-12 momentos) através do cateter. Para obter plasma, as amostras são centrifugadas em tubos heparinizados. Um volume de plasma definido é adicionado com acetonitrila por momento para precipitar a proteína. Após a centrifugação, a substância do teste e eventualmente produtos de dissociação conhecidos da substância do teste são quantitativamente determinados no sobrenadante com um método de LC/MS-MS adequado.

O cálculo dos parâmetros farmacocinéticos da substância do teste ou do composto da substância ativa (A) liberado da mesma, tal como AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  (tempo de meia-vida) e CL (clearance) é efetuado a partir das concentrações de plasma medidas.

f) Ensaio de hepatócitos para a determinação da estabilidade metabólica:

A estabilidade metabólica dos compostos do teste em relação aos hepatócitos é determinada, em que os compostos são incubados a baixas concentrações (preferivelmente abaixo de 1  $\mu$ M) e com baixos índices celulares (preferivelmente com  $1 \cdot 10^6$  células/ml), para assegurar condições cinéticas as mais lineares possíveis no ensaio. Sete amostras da solução de incubação são retiradas em um padrão de tempo determinado para a análise de LC-MS, para determinar o tempo de semivalor (isto é, a degradação) do composto. Deste tempo de semivalor são calculados diversos parâmetros de "clearance" (CL) e valores " $F_{max}$ " (vide abaixo).

Os valores CL e  $F_{max}$  representam uma medida para o metabolismo da fase 1 e fase 2 do composto nos hepatócitos. Para manter a influência do solvente orgânico sobre as enzimas nas preparações de incubação

a mais baixa possível, sua concentração é geralmente limitada para 1% (acetona) ou 0,1% (DMSO).

5 Para todas as espécies e raças calcula-se com um número de células de hepatócitos no fígado de  $1,1 \times 10^8$  células/g de fígado. Os parâmetros de CL, cujo cálculo se baseia em tempos de semivalor, que superam o tempo de incubação (normalmente 90 minutos), só podem ser considerados como valores teóricos grossos.

Os parâmetros calculados e seu significado são:

$F_{\max}$  bem agitado [%] máxima biodisponibilidade possível após aplicação oral

*Cálculo:*  $(1 - C_{\text{sangue bem agitado}}/QH) \times 100$

$CL_{\text{sangue bem agitado}}$  "clearance" do sangue calculado (modelo bem agitado)  
[L/(h\*kg)]

*Cálculo:*  $(QH \times Cl'_{\text{intrínseco}})/(QH + Cl'_{\text{intrínseco}})$

$CL'_{\text{intrínseco}}$  [ml/(min\*kg)] capacidade máxima do fígado (dos hepatócitos), de metabolizar um composto (supondo que o fluxo do sangue hepático não seja limitado em sua velocidade)

*Cálculo:*  $CL'_{\text{intrínseco, aparente}} \times \text{número de hepatócitos específicos da espécie} [1,1 \times 10^8/\text{g de fígado}] \times \text{peso do fígado específico da espécie} [\text{g/kg}]$

$CL'_{\text{intrínseco, aparente}}$  [ml/(min\*mg)] normaliza a constante de eliminação, em que esta é dividida pelo número de células de hepatócitos usadas  $x (x \times 10^6/\text{ml})$

*Cálculo:*  $k_{\text{el}} [1/\text{min}]/(\text{índice de células} [x \times 10^6]/\text{volume de incubação} [\text{ml}])$

(QL = fluxo de sangue hepático específico da espécie).

#### 10 g) Determinação do efeito antitrombótico em um modelo shunt arteriovenoso em ratos:

Ratos machos em jejum (linhagem: HSD CPB: WU) são anestesiados através de administração parenteral de uma solução de Rum-

pun/Ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). A formação de trombo é induzida em um shunt arteriovenoso com base no método descrito por P.C. Wong et al.

[*Thrombosis Research* **83** (2), 117-126 (1996)]. Para isso, a veia jugular esquerda e a artéria carótida direita são dissecadas. Um cateter de 8 cm de

5 comprimento (PE60, Fa. Becton-Dickinson) é ligado à artéria, seguido de um tubo de Tygon de 6 cm de comprimento (R-3606, ID 3,2 mm, Fa. Kronlab), que contém um fio de náilon áspero e posto de modo a formar um laço duplo (60 x 0,25 mm, Fa. Berkley Trilene) para produzir uma superfície trombogênica. Um cateter de polietileno de 2 cm de comprimento (PE60, Fa. Becton-

10 Dickinson) é ligado à veia jugular e conectado através de um cateter de polietileno de 6 cm de comprimento (PE160, Fa. Becton-Dickinson) ao tubo Tygon. Os tubos são enchidos com solução de cloreto de sódio fisiológica antes da abertura do shunt. A circulação extracorpórea é mantida por 15 minutos. Depois, o shunt é removido e o fio de náilon com o trombo é imediatamente

15 pesado. O peso vazio do fio de náilon foi determinado antes do início do ensaio. A substância do teste (como solução em solução de cloreto de sódio fisiológica, que é ajustada para pH 4 com ácido clorídrico a 0,1 N) é administrada como injeção de bolo antes da aplicação da circulação externa como injeção de bolo.

#### 20 C. Exemplos de concretização para composições farmacêuticas

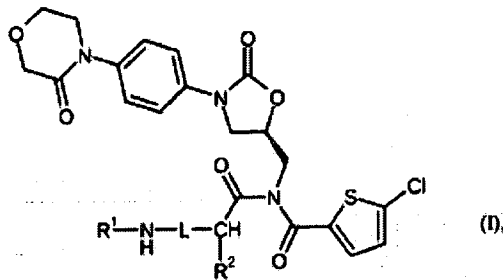
Os compostos de acordo com a invenção, podem ser convertidos, por exemplo, da seguinte maneira nas preparações farmacêuticas:

##### Solução intravenosa:

25 O composto de acordo com a invenção, é dissolvido em uma concentração abaixo da solubilidade de saturação em um solvente fisiologicamente tolerável (por exemplo, solução isotônica de cloreto de sódio, solução de glicose a 5% e/ou solução de PEG 400 a 30%, que em cada caso são ajustadas para um pH de 3-5). Eventualmente, a solução é filtrada estéril e/ou envasada em frascos de injeção estéreis e livres de pirógenos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que a fórmula (I)



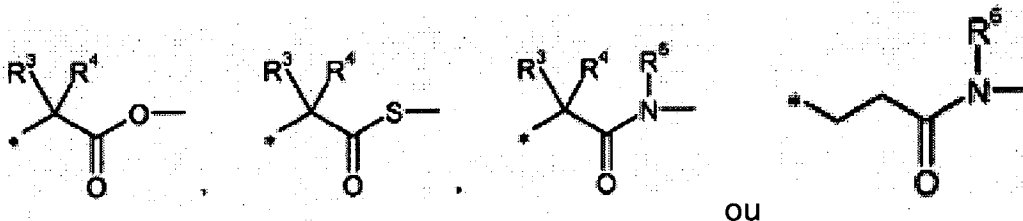
na qual

5  $R^1$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, que pode ser substituída com hidróxi ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi,

$R^2$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila

e

10 L representa um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila, no qual um grupo CH<sub>2</sub> pode ser trocado por um átomo de O ou representa um grupo da fórmula



nas quais

\* representa o ponto de ligação com o átomo de H,

$R^3$  representa o grupo lateral de uma  $\alpha$ -aminoácido natural ou de seus homólogos ou isômeros

15 ou

$R^3$  está ligado com  $R^1$  e os dois juntos formam um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,

$R^4$  representa hidrogênio ou metila,

$R^5$  representa (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila

20 e

$R^6$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

2. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ca-

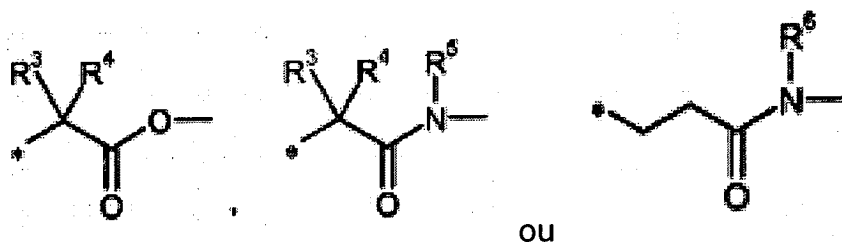
racterizado pelo fato de que

$R^1$  representa hidrogênio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila,

$R^2$  representa hidrogênio

e

5 L representa um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila ou um grupo da fórmula



nas quais

\* representa o ponto de ligação com o átomo de N,

10  $R^3$  representa hidrogênio, metila, propan-2-ila, propan-1-ila, imidazol-4-ilmetila, hidroximetila, 1-hidroxietila, carbamoilmetila, 2-carbamoiletila, 4-aminobutan-1-ila, 3-aminopropan-1-ila ou 3-guanidinopropan-1-ila  
ou

$R^3$  está ligado com  $R^1$  e os dois juntos formam um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,

15  $R^4$  representa hidrogênio ou metila,

$R^5$  representa metila

e

$R^6$  representa hidrogênio ou metila,

bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

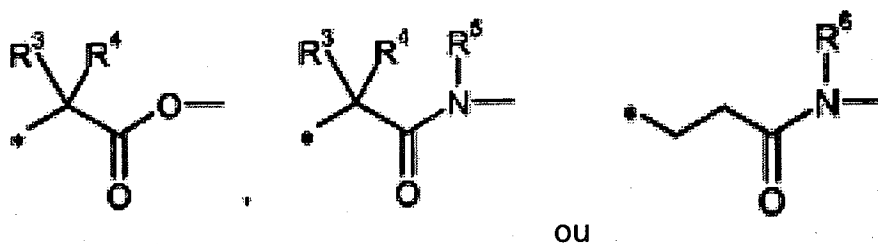
20 3. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

$R^1$  representa hidrogênio, metila ou n-butila,

$R^2$  representa hidrogênio

e

25 L representa um grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ou um grupo da fórmula



nas quais

\* representa o ponto de ligação com o átomo de N,

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, metila, propan-2-ila, propan-1-ila, imidazol-4-ilmetila, hidroximetila, 1-hidroxietila, carbamoilmetila, 2-carbamoiletila, 4-aminobutan-1-ila, 3-aminopropan-1-ila ou 3-guanidinopropan-1-ila

ou

R<sup>3</sup> está ligado com R<sup>1</sup> e os dois juntos formam um grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,

R<sup>4</sup> representa hidrogênio ou metila

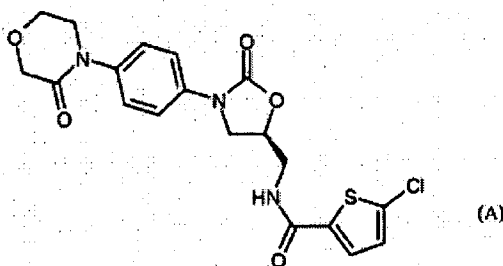
10 e

R<sup>6</sup> representa hidrogênio ou metila,

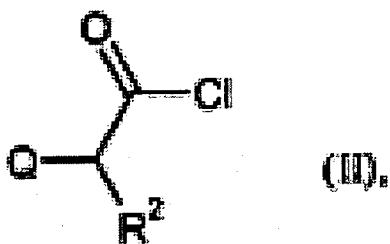
bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

4. Processo para a preparação de compostos da fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que ou

[A] o composto (A)



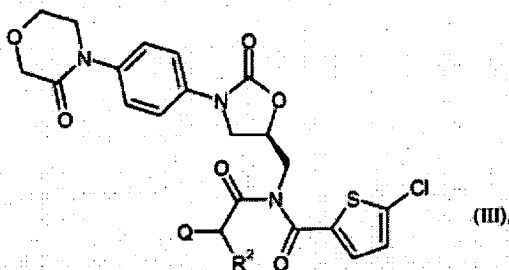
é inicialmente transformado em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (II)



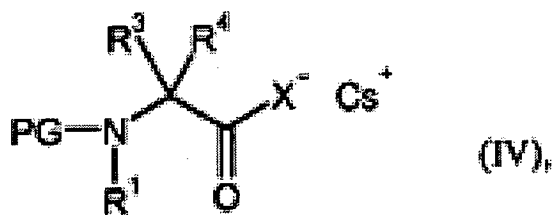
na qual  $R^2$  tem o significado mencionado nas reivindicações 1 a 3  
e

Q representa um grupo de partida, tal como, por exemplo, cloro,  
bromo ou iodo,

5 para um composto da fórmula (III)



na qual Q e  $R^2$  têm os significados mencionados acima, em seguida, estes  
são reagidos em um solvente inerte com o sal de césio de um ácido  $\alpha$ -  
aminocarboxílico ou ácido  $\alpha$ -aminotiocarboxílico da fórmula (IV)

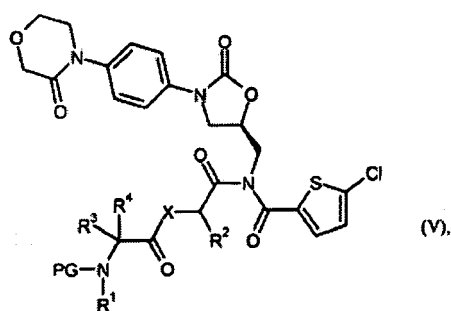


10 na qual  $R^1$ ,  $R^3$  e  $R^4$  têm em cada caso os significados mencionados nas rei-  
vindicações 1 a 3,

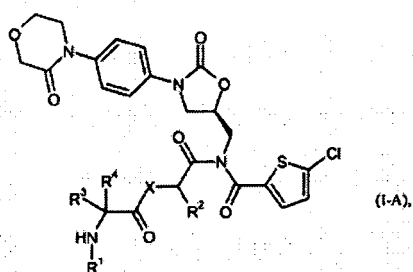
PG representa um grupo protetor amino, tal como, por exemplo,  
*tert*-butoxicarbonila (boc) ou benziloxicarbonila (Z)

e

15 X representa O ou S,  
para formar um composto da fórmula (V)



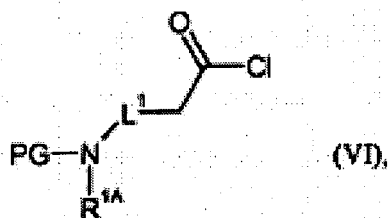
na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , PG e X têm os significados mencionados acima e a seguir, o grupo protetor PG é removido obtendo-se um composto da fórmula (I-A)



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e X têm em cada caso os significados mencionados acima ou

5

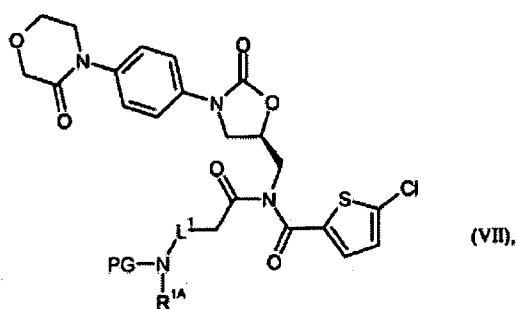
[B] o composto (A) é reagido em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (VI)



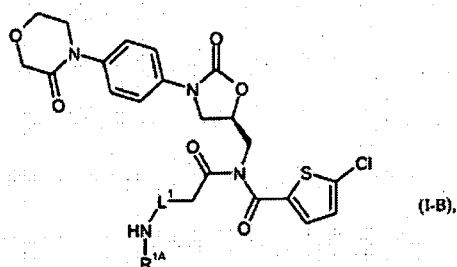
na qual PG tem o significado mencionado acima,

$R^{1A}$  representa (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquila, que pode ser substituída com hidróxi ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcóxi e

$L^1$  representa um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcanodi-ila, na qual um grupo CH<sub>2</sub> pode ser trocado por um átomo de O, para formar um composto da fórmula (VII)



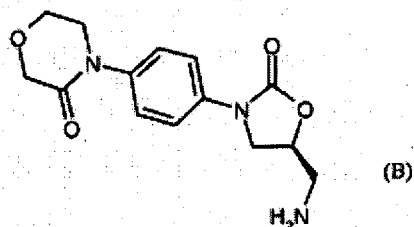
na qual  $R^{1A}$ ,  $L^1$  e PG têm em cada caso os significados mencionados acima e em seguida, o grupo protetor PG é removido obtendo-se um composto da fórmula (I-B)



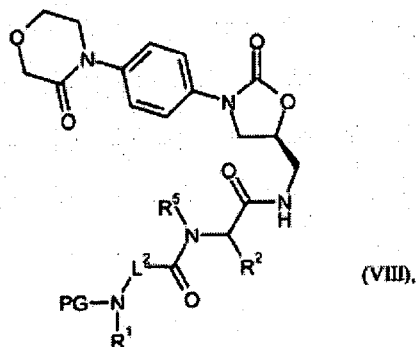
na qual  $R^{1A}$  e  $L^1$  têm os significados mencionados acima

5 ou

[C] o composto (B)



é inicialmente transformado para um composto da fórmula (VIII)

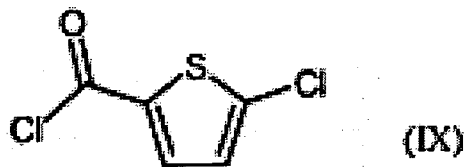


na qual PG,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^5$  têm em cada caso os significados mencionados nas reivindicações 1 a 3

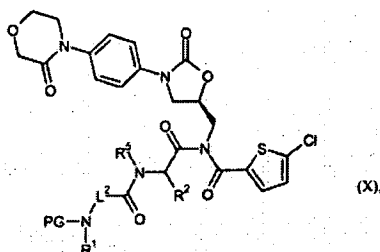
10 e

$L^2$  representa um grupo  $(CH_2)_2$  ou  $CR^3CR^4$ , na qual  $R^3$  e  $R^4$  têm em cada caso os significados mencionados nas reivindicações 1 a 3,

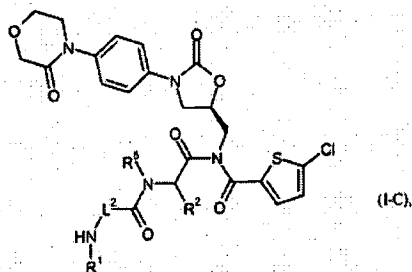
em seguida, este é reagido em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (IX)



5 para formar um composto da fórmula (X)

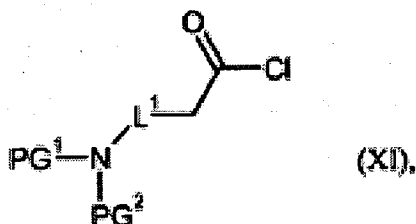


na qual PG,  $L^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^5$  têm em cada caso os significados mencionados acima e a seguir, o grupo protetor PG é removido obtendo-se um composto da fórmula (I-C)



10 na qual  $L^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^5$  têm em cada caso os significados mencionados acima ou

[D] o composto (A) é reagido em um solvente inerte na presença de uma base com um composto da fórmula (XI)

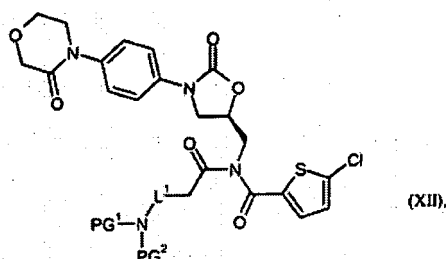


na qual

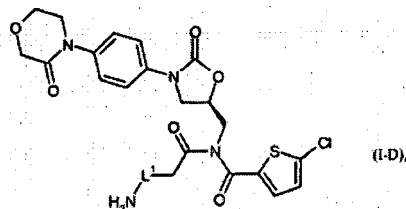
$L^1$  representa um grupo ( $C_1$ - $C_4$ )-alcanodi-ila, na qual um grupo  $CH_2$  pode ser trocado por um átomo de O

e

- 5  $PG^1$  e  $PG^2$  independentes uns dos outros, representam um grupo protetor amino, tal como, por exemplo, *tert*-butoxicarbonila (boc), benziloxycarbonila (Z) ou p-metoxibenzila (PMB) e podem ser iguais ou diferentes, para formar um composto da fórmula (XII)



- 10 na qual  $L^1$ ,  $PG^1$  e  $PG^2$  têm em cada caso os significados mencionados acima e em seguida, os grupos protetores  $PG^1$  e  $PG^2$ , simultânea ou sequencialmente, são removidos obtendo-se um composto da fórmula (I-D)



- 15 na qual  $L^1$  tem o significado mencionado acima e os compostos resultantes em cada caso da fórmula (I-A), (I-B), (I-C) ou (I-D) são eventualmente convertidos com (i) solventes e/ou (ii) ácidos correspondentes em seus solvatos, sais e/ou solvatos dos sais.

5. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento e/ou profilaxia de doenças.

- 20 6. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças tromboembólicas.

7. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém um com-

posto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, eventualmente em combinação com um coadjuvante inerte, não-tóxico, farmacologicamente adequado.

5 8. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em combinação com uma outra substância ativa.

9. Medicamento de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento e/ou profilaxia de doenças tromboembólicas.

10 10. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a aplicação intravenosa.

11. Processo para o tratamento e/ou profilaxia de doenças tromboembólicas no homem e animais, caracterizado pelo fato de que é através do uso de pelo menos um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou de um medicamento, como definido em qualquer uma das reivindicações 7 a 10.

12. Uso de pelo menos um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças tromboembólicas no homem e animais.

20

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DERIVADOS DE PRÓ-FÁRMACOS DE AMINOACILA, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, MEDICAMENTO, BEM COMO USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS"**.

- 5           O presente pedido refere-se a derivados de profármacos de 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida, processos para sua preparação, seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, bem como seu uso para a fabricação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especial-
- 10          mente de doenças tromboembólicas.