

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

(21) **PI0616808-6 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/538 2006.01
A61K 31/4439 2006.01
A61P 9/00 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÕES CONTENDO OXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DESTAS, MEDICAMENTO CONTENDO-AS E O USO DAS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 04/10/2005 DE 10 2005 047 558.2

(73) Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG

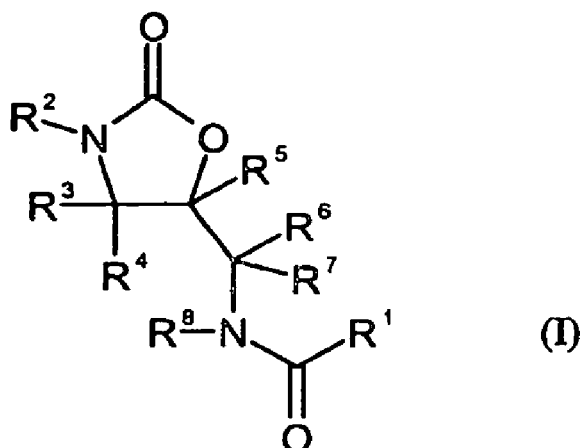
(72) Inventor(es): Elisabeth Perzborn, Thomas Krahn

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009204 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039134 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÕES CONTENDO OXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DESTAS, MEDICAMENTO CONTENDO-AS E O USO DAS MESMAS. A presente invenção refere-se a combinações de A) oxazolidinonas da fórmula (I) com B) antiarrítmicos, processos para a produção dessas combinações, seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, bem como seu uso para a produção de medicamentos para a profilaxia e/ou tratamento de doenças, especialmente de doenças tromboembólicas e/ou complicações.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMBINAÇÕES CONTENDO OXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DESTAS, MEDICAMENTO CONTENDO-AS E O USO DAS MESMAS"**.

5 A presente invenção refere-se a combinações de A) oxazolidinonas da fórmula (I) com B) antiarrítmicos, processos para a produção dessas combinações, seu uso para a profilaxia e/ou tratamento de doenças, bem como seu uso para a produção de medicamentos para a profilaxia e/ou tratamento de doenças, especialmente de doenças tromboembólicas e/ou
10 complicações.

Oxazolidinonas da fórmula (I) agem especialmente como inibidores seletivos do fator de coagulação do sangue Xa e como anticoagulantes.

O risco de acidente vascular cerebral em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente fibrilação auricular, é nitidamente maior. Tromboembolias cardiogênicas são a frequente origem de distúrbios circulatórios, especialmente dos infartos cerebrais isquêmicos. Tromboembolias cardiogênicas originam-se pela separação de um trombo ou de suas partes da aurícula. No coração sadio, a aurícula esquerda e a aurícula atrial contraem no ritmo sinusal. Nas fibrilações auriculares não se realizam mais contrações
15 ordenadas, a aurícula esquerda e a aurícula atrial aumentam, ocorre uma estase sanguínea relativa. Essas condições favorecem a formação de trombos atriais, que podem migrar inteiramente ou como fragmentos através dos grandes vasos para órgãos vitais e levam ao infarto cerebral ou a complicações tromboembólicas sistêmicas.

25 Para impedir ou terminar as arritmias cardíacas taquicárdicas, utilizam-se antiarrítmicos. Para antiarrítmicos é comum uma subdivisão em quatro classes de efeito titulada segundo Vaughan Williams (Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. Em: Cardiac Arrhythmias. Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen HK (eds.). Södertälje: Astra 1970: 449-
30 69): antiarrítmicos de classe I, II, III e IV.

O tratamento com antagonistas de vitamina K (anticoagulantes orais clássicos) é um padrão de terapia geralmente aceito para a profilaxia

de complicações tromboembólicas na fibrilação auricular. Mas antagonistas de vitamina K têm uma pequena janela terapêutica e são consideravelmente limitados em sua aplicação. O efeito inibidor da coagulação dos antagonistas de vitamina K baseia-se no fato, de que inúmeros fatores de coagulação (FII, VII, IX, XI, proteína C e proteína S) são formados apenas como pré-estágios inativos incompletos. Principalmente condicionados pelo amplo efeito sobre o sistema de coagulação, incluem-se nos efeitos colaterais indesejáveis mais frequentes dos antagonistas de vitamina K, as graves hemorragias com risco de vida, tais como hemorragias das vias urinárias secundárias, no trato gastrointestinal, hemorragias intracranianas. As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antagonistas de vitamina K causam fortes variações inter- e intra-individuais na inibição da coagulação. Para impedir hemorragias perigosas por um lado e para manter um efeito antitrombótico satisfatório por outro lado, os antagonistas de vitamina K devem ser dosados, por conseguinte, com base em um monitoramento contínuo da coagulação com malhas apertadas (determinação INR).

Oxazolidinonas da fórmula (I) são inibidores seletivos do fator Xa e inibem especificamente apenas o FXa (vide para isso, a WO 01/47919, cuja publicação, com isso, é incluída por referência). Um efeito antitrombótico de inibidores do fator Xa pôde ser comprovado em inúmeros modelos animais (compare U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, RM. Scarborough, C K. Marlowe, PW. Wong, P. Hua Lin, SJ. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, *European Journal of Pharmacology* **2000**, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. YH Lip, Factor X inhibitors, *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 799; J. Ruef, HA. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, *Expert Opin. Investig.* **2003**, 12, 781; MM. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, *Thrombosis Research* **2002**, 106, V267; ML. Quan, JM. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitors, Recent advances, *J. Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2004**, 7, 460-469), bem como em estudos

clínicos em pacientes (The Ephesus Study Blood **2000**, 96, 490a; The Penthifra Study, Blood **2000**, 96, 490a; The Pentamaks Study Blood **2000**, 96, 490a-491a; The Pentathlon 2000 Study, Blood **2000**, 96, 491a). Por isso, os inibidores do fator Xa podem ser preferencialmente utilizados em medicamentos para a profilaxia e/ou tratamento de doenças tromboembólicas. Inibidores seletivos de FXa mostram uma ampla janela terapêutica. Em inúmeras pesquisas experimentais com animais, foi demonstrado que inibidores de FXa em modelos de trombose mostram um efeito antitrombótico sem agir, ou apenas insignificamente, de forma prolongada sobre os tempos de sangramento (compare RJ Leadly, Coagulationfactor X inhibition: biological background and rationale, Curr Top Med Chem **2001**; 1, 151-159). Uma dosagem individual no caso de uma anticoagulação com inibidores de FXa seletivos, portanto, é desnecessária.

Surpreendentemente, foi verificado então que combinações de oxazolidinonas da fórmula (I) com substâncias com atividade antiarrítmica possuem propriedades antitrombóticas melhores e são apropriadas para a prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com arritmias cardíacas.

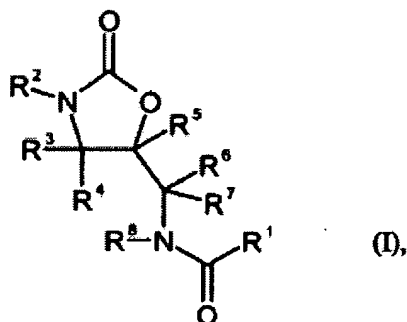
Consequentemente, o objetivo da invenção são combinações de:

- A) oxazolidinonas da fórmula (I) com
- B) antiarrítmicos.

Por "combinações" no sentido da invenção, entendem-se não somente formas de dosagem, que contêm todos os componentes (as chamadas combinações fixas) e embalagens de combinações, que contêm os componentes separados uns dos outros, mas sim, também componentes administrados simultânea ou sequencialmente, desde que sejam usados para a profilaxia e/ou tratamento da mesma doença. Do mesmo modo, é possível combinar duas ou mais substâncias ativas umas com as outras, nesse caso, trata-se portanto, em cada caso de combinações duplas ou múltiplas.

Oxazolidinonas adequadas das combinações de acordo com a

invenção abrangem, por exemplo, compostos da fórmula (I)



na qual:

R¹ representa tiofeno (tienila) eventualmente benzocondensado, que pode ser eventualmente substituído uma ou mais vezes;

5 R² representa um radical orgânico desejado;

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

Nesse caso, são preferidos os compostos da fórmula (I),

10 na qual

R¹ representa tiofeno (tienila) eventualmente benzocondensado, que pode ser eventualmente substituído uma ou mais vezes por um radical do grupo halogênio; ciano; nitro; amino; aminometila; (C₁-C₈)-alquila, que por seu lado, pode ser eventualmente substituída uma ou mais vezes por halo-
 15 gênio; (C₃-C₇)-cicloalquila; (C₁-C₈)-alcóxi; imidazolinila; -C(=NH)NH₂; carba-
 moíla; e mono- e (C₁-C₄)-dialquil-aminocarbonila,

R² representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

20 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

25 D-M-B-,

em que:

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

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

o radical "D" representa um heterociclo com 4 a 9 membros saturado ou parcialmente insaturado, mono- ou bicíclico, eventualmente benzocondensado, que contém até três heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) e O;

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

em que

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

em que (C₁-C₆)-alquila e (C₃-C₇)-cicloalquila, por seu lado, podem ser eventualmente substituídas por um radical do grupo ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_M(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,
em que:

v representa ou 0 ou 1 e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e, independentes uns dos outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alcanoila, carbamoila, trifluormetila, fenila ou piridila,
e/ou

R²⁷ e R²⁸ ou R²⁷ e R²⁹ formam, junto com o átomo de nitrogênio

ao qual estão ligados, um heterociclo com 5 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado com até três, preferentemente até dois heteroátomos iguais ou diferentes do grupo de N, O e S e

5 R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e independentes uns dos outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquilsulfonila, (C₁-C₄)-hidroxialquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, (C₁-C₄)-dialquil amino-(C₁-C₄)-alquila, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ ou -COR³³, em que

10 R^{33} representa (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-alcóxi-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, (C₁-C₄)-alcoxycarbonila, (C₁-C₄)-alcanoil-(C₁-C₄)-alquila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₁-C₈)-alquila, que pode ser eventualmente substituída por fenila ou acetila, (C₆-C₁₄)-arila, (C₅-C₁₀)-heteroarila, trifluormetila, tetra-hidrofuranila ou butirolactona,

15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila, bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Do mesmo modo, preferem-se nesse caso, os compostos da fórmula geral (I), na qual

20 R^1 representa tiofeno (tienila), especialmente 2-tiofeno, que pode ser eventualmente substituído uma ou mais vezes por halogênio, preferentemente cloro ou bromo, amino, aminometila ou (C₁-C₈)-alquila, preferentemente metila, sendo que o radical (C₁-C₈)-alquila por seu lado, pode ser eventualmente substituído uma ou mais vezes por halogênio, preferentemente

25 flúor,

R^2 representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

30 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

em que:

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

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

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

o radical "M" representa -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -
 15 CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂-O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, ou representa uma ligação covalente;

em que

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

em que (C₁-C₆)-alquila e (C₃-C₇)-cicloalquila, por seu lado, podem ser eventualmente substituídas por um radical do grupo ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

em que:

v representa ou 0 ou 1 e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e, independentes uns dos outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou (C₃-C₇)-cicloalquila
 30 e/ou

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

5 R^{30} e R^{31} são iguais ou diferentes e independentes uns dos outros representam hidrogênio, (C_1-C_4) -alquila, (C_3-C_7) -cicloalquila, (C_1-C_4) -alquilsulfonila, (C_1-C_4) -hidroxialquila, (C_1-C_4) -aminoalquila, (C_1-C_4) -dialquil amino- (C_1-C_4) -alquila, (C_1-C_4) -alcanoíla, (C_6-C_{14}) -arilcarbonila, (C_5-C_{10}) -heteroarilcarbonila, (C_1-C_4) -alquilaminocarbonila ou $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

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

Nesse caso, são particularmente preferidos os compostos da fórmula geral (I), na qual

15 R^1 representa tiofeno (tienila), especialmente 2-tiofeno, que pode ser eventualmente substituído uma ou mais vezes por halogênio, preferentemente cloro ou bromo ou (C_1-C_8) -alquila, preferentemente metila, em que o radical (C_1-C_8) -alquila por seu lado, pode ser eventualmente substituído uma ou mais vezes por halogênio, preferentemente flúor,

20 R^2 representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

25 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

em que:

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

o radical "B" representa um heterociclo aromático com 5 ou 6

membros, que contém até 2 heteroátomos da série S, N, NO (N-óxido) e O;

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

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

os grupos "A", "B" e "D" definidos acima podem ser em cada caso eventualmente substituídos uma ou mais vezes com um radical do grupo
10 halogênio; trifluormetila; oxo; ciano; piridila, (C₁-C₃)-alcanoíla; (C₆-C₁₀)-arilcarbonila; (C₅-C₆)-heteroarilcarbonila; (C₁-C₃)-alcanoiloximetilóxi; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-alquila; e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila,

em que (C₁-C₄)-alquila e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila
15 por seu lado, podem ser eventualmente substituídas por um radical do grupo ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, em que:

v representa ou 0 ou 1, preferentemente 0 e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e, independentes uns dos
20 outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou então ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila e/ou

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

R³⁰ e R³¹ são iguais ou diferentes e, independentes uns dos outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, (C₁-C₄)-alquilsulfonila, (C₁-C₄)-hidroxialquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, (C₁-C₄)-dialquil amino-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₃)-alcanoíla ou fenilcarbonila,

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

Especialmente preferidos nesse caso, são os compostos da fórmula geral (I),
na qual

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

R^2 representa um dos seguintes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

10 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

15 em que:

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

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

20 o radical "D" representa um heterociclo com 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, que contém um átomo de nitrogênio e eventualmente um outro heteroátomo e/ou membro de cadeia hetero da série S, SO, SO₂ e O; ou até dois heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂ e O;

25 o radical "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, NHCO- ou uma ligação covalente;

em que

os grupos "A", "B" e "D" definidos acima podem ser em cada caso eventualmente substituídos uma ou mais vezes com um radical do grupo
30 halogênio; trifluormetila; oxo; ciano; piridila; (C₁-C₃)-alcanoíla, (C₆-C₁₀)-arilcarbonila; (C₅-C₆)-heteroarilcarbonila; (C₁-C₃)-alcanoiloximetilóxi; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₄)-alquila; e ciclopropila, ci-

clopentila ou ciclo-hexila,

em que (C₁-C₄)-alquila e ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila por seu lado podem ser eventualmente substituídas por um radical do grupo ciano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹, -CO(NH)_M(NR²⁷R²⁸) e -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

5 em que:

v representa ou 0 ou 1, preferentemente 0 e

R²⁷, R²⁸ e R²⁹ são iguais ou diferentes e, independentes uns dos outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila ou então ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila e/ou

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

R³⁰ e R³¹ são iguais ou diferentes e, independentes uns dos outros, representam hidrogênio, (C₁-C₄)-alquila, ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, (C₁-C₄)-alquilsulfonila, (C₁-C₄)-hidroxialquila, (C₁-C₄)-aminoalquila, (C₁-C₄)-dialquil amino-(C₁-C₄)-alquila, (C₁-C₃)-alcanoíla ou fenilcarbonila,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila,

20 bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

De modo muito particularmente preferido, nesse caso, são os compostos da fórmula geral (I),

na qual

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

R² representa D-A-;

em que:

o radical "A" representa fenileno;

30 o radical "D" representa um heterociclo com 5 ou 6 membros saturado, que está ligado com "A" através de um átomo de nitrogênio, que possui um grupo carbonila na adjacência direta ao átomo de nitrogênio que se liga e no qual um membro de carbono de anel pode ser substituído por

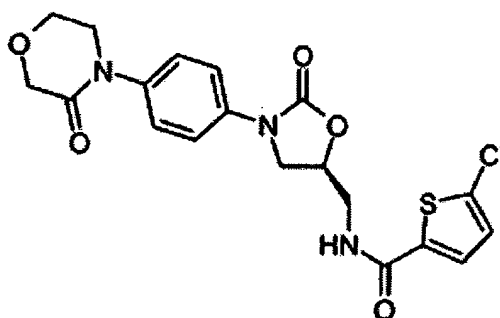
um heteroátomo da série S, N e O;

em que

o grupo "A" definido acima pode ser eventualmente substituído uma ou duas vezes na posição meta em relação à ligação à oxazolidinona com um radical do grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluormetila, metila ou ciano,

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

Do mesmo modo, são muito particularmente preferidos, nesse caso, os compostos com a seguinte fórmula



bem como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

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

Aril- e heteroarilfeniloxazolidinonas substituídas, nas quais um radical fenila substituído uma ou mais vezes pode estar ligado ao átomo de N do anel oxazolidinona e que na posição 5 do anel oxazolidinona podem apresentar um radical N-metil-2-tiofenocarboxamida não substituído, bem como seu uso como substâncias com atividade antibacteriana, são conhecidas das patentes US 5.929.248, US 5.801.246, US 5.756.732, US 5.654.435, US 5.654.428 e US 5.565.571.

Além disso, as oxazolidinonas contendo benzamidina são conhecidas como estágios intermediários sintéticos na síntese de inibidores do

fator Xa ou antagonistas de fibrinogênio (WO 99/31092, EP 0.623.615).

Compostos A) de acordo com a invenção, são os 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 a seguir como exemplos de execução e seus sais, solvatos e solvatos dos sais, conquanto no caso dos compostos abrangidos pela fórmula (I), mencionados a seguir, já não se trate de sais, solvatos e solvatos dos sais.

Os compostos A) e B) de acordo com a invenção podem existir, dependendo de sua estrutura, em formas estereoisoméricas (enantiômeros, diastereômeros). Por conseguinte, a invenção abrange os enantiômeros ou diastereômeros e suas respectivas misturas. Os componentes estereoisomericamente uniformes podem ser isolados dessas misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros de maneira conhecida.

Conquanto os compostos de acordo com a invenção podem ocorrer em forma tautômera, a presente invenção abrange todas as formas tautômeras.

Como sais no âmbito da presente invenção são preferidos sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção. Também são abrangidos sais, que não são mesmo adequados para aplicações farmacêuticas, no entanto, por exemplo, podem ser usados para o isolamento ou purificação dos compostos de acordo com a invenção.

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

Sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a

invenção, abrangem também sais de bases usuais, tais como, por exemplo e preferentemente sais de metais alcalinos (por exemplo, sais de sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, sais de cálcio e magnésio) e sais de amônio, derivados de amoníaco ou aminas orgânicas com 1 a 16 átomos de carbono, tais como por exemplo e preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildi-isopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metil-morfolina, arginina, lisina, etilenodiamina e N-metilpiperidina.

10 Como solvatos no âmbito da invenção são designadas aquelas formas dos compostos de acordo com a invenção, os quais formam, no estado sólido ou líquido, 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
15 invenção, preferem-se os hidratos.

Além disso, a presente invenção abrange também profármacos dos compostos A) e B) de acordo com a invenção. O termo "profármaco" abrange compostos, os quais podem ser mesmo biologicamente ativos ou inativos, no entanto, são reagidos durante seu tempo de permanência no
20 corpo para compostos de acordo com a invenção (por exemplo, metabólica ou hidroliticamente).

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

Halogênio representa flúor, cloro, bromo e iodo. Cloro ou flúor
25 são preferidos.

(C₁-C₈)-alquila representa um radical alquila em cadeia linear ou ramificada com 1 a 8 átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutyla, terc-butyla, n-pentila e n-hexila. Os grupos alquila correspondentes com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₆)-alquila e (C₁-C₄)-alquila. Em geral, é válido
30 que (C₁-C₄)-alquila é preferida, também são derivados de maneira análoga desta definição.

O significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, no caso de alquilsulfonila, hidroxialquila, hidroxialquilcarbonila, alcóxi-alquila, alcoxycarbonil-alquila, alcanoilalquila, aminoalquila ou alquilaminoalquila, também é derivado desta

5 definição.

(C₃-C₇)-cicloalquila representa um radical alquila cíclico com 3 a 7 átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou ciclo-heptila. Os grupos cicloalquila correspondentes com menos átomos de carbono, tal como, por exemplo, (C₃-C₅)-

10 cicloalquila, são derivados de maneira análoga dessa definição. Ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila são preferidos.

O significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, cicloalcanoila, também é derivado desta definição.

15 (C₂-C₆)-alquenila representa um radical alquenila em cadeia linear ou ramificada com 2 a 6 átomos de carbono. Prefere-se um radical alquenila em cadeia linear ou ramificada com 2 a 4 átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: vinila, alila, isopropenila e n-but-2-en-1-ila.

(C₁-C₈)-alcóxi representa um radical alcóxi em cadeia linear ou

20 ramificada com 1 a 8 átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi, n-heptóxi e n-octóxi. Os grupos alcóxi correspondentes com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₆)-alcóxi e (C₁-C₄)-alcóxi, são derivados de maneira análoga desta definição. Em geral, é válido que o

25 (C₁-C₄)-alcóxi é preferido.

O significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, alcóxi-alquila, alcoxycarbonil-alquila e alcoxycarbonila também é derivado desta definição.

(C₁-C₄)-mono- ou dialquil aminocarbonila representa um grupo

30 amino, que está ligado através de um grupo carbonila e apresenta um substituinte alquila em cadeia linear ou ramificada ou dois substituintes alquila iguais ou diferentes em cadeia linear ou ramificada em cada caso com 1 a 4

átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino e N-t-butil-N-metilamino.

- 5 (C₁-C₆)-alcanoíla representa um radical alquila em cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, que porta um átomo de oxigênio duplamente ligado na posição 1 e está ligado através da posição 1. Por exemplo, são mencionados: formila, acetila, propionila, n-butila, i-butila, pivaloíla, n-hexanoíla. Os grupos alcanoíla com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₅)-alcanoíla, (C₁-C₄)-alcanoíla e (C₁-C₃)-alcanoíla, são derivados de maneira análoga desta definição. Em geral, é válido que a (C₁-C₃)-alcanoíla é preferida.

O significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos também é derivado desta definição, tal como, por exemplo, cicloalcanoíla e alcanoílaalquila.

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

- (C₁-C₆)-alcanoiloximetilóxi representa um radical alcanoiloximetilóxi em cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: acetoximetilóxi, propionoximetilóxi, n-butiroximetilóxi, i-butiroximetilóxi, pivaloiloximetilóxi, n-hexanoiloximetilóxi. Os grupos alcanoiloximetilóxi com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₁-C₃)-alcanoiloximetilóxi, são derivados de maneira análoga desta definição. Em geral, é válido que o (C₁-C₃)-alcanoiloximetilóxi é preferido.

- (C₆-C₁₄)-arila representa um radical aromático com 6 a 14 átomos de carbono. Por exemplo, são mencionados: fenila, naftila, fenantrenila e antracenila. Os grupos arila correspondentes com menos átomos de carbono, tais como, por exemplo, (C₆-C₁₀)-arila são derivados de maneira análoga desta definição. Em geral, é válido que a (C₆-C₁₀)-arila é preferida.

O significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, arilcarbonila, também é deri-

vado de maneira análoga desta definição.

(C₅-C₁₀)-heteroarila ou um heterociclo aromático com 5 a 10 membros com até 3 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, O, N e/ou NO (N-óxido) representa um composto heteroaromático mono- ou bicyclico, que está ligado através de um átomo de carbono de anel do composto heteroaromático, eventualmente também através de um átomo de nitrogênio de anel do composto heteroaromático. Por exemplo, são mencionados: piridila, piridil-N-óxido, pirimidila, piridazinila, pirazinila, tienila, furila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila ou isoxazolila, indolizinila, indolila, benzo[b]tienila, benzo[b]furila, indazolila, quinolila, isoquinolila, naftiridinila, quinazolila. Os heterociclos correspondentes com menor tamanho de anel, tais como, por exemplo, heterociclos aromáticos com 5 ou 6 membros são derivados de maneira análoga desta definição. Em geral, é válido que heterociclos aromáticos com 5 ou 6 membros, tais como, por exemplo, piridila, piridil-N-óxido, pirimidila, piridazinila, furila e tienila são preferidos.

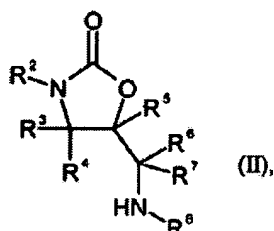
O significado do componente correspondente de outros substituintes mais complexos, tais como, por exemplo, (C₅-C₁₀)-heteroarilcarbonila também é derivado de maneira análoga desta definição.

Um heterociclo com 3 a 9 membros, saturado ou parcialmente insaturado, mono- ou bicyclico, eventualmente benzocondensado com até 3 heteroátomos e/ou membros de cadeia hetero da série S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) e/ou O representa um heterociclo, que pode conter uma ou mais ligações duplas, que pode ser mono- ou bicyclico, no qual um anel benzeno pode ser condensado a dois átomos de carbono de anel adjacentes e que está ligado a um átomo de nitrogênio de anel através de um átomo de carbono de anel. Por exemplo, são mencionados: tetra-hidrofurila, pirrolidinila, pirrolinila, piperidinila, 1,2-di-hidropiridinila, 1,4-di-hidropiridinila, piperazinila, morfolinila, N-óxido de morfolinila, tiomorfolinila, azepinila, 1,4-diazepinila e ciclo-hexila. Piperidinila, morfolinila e pirrolidinila são preferidas.

Os ciclos correspondentes com menor tamanho de anel, tais como, por exemplo, ciclos com 5 a 7 anéis, são derivados de maneira análoga desta definição.

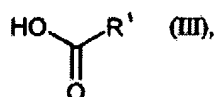
Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados, em que ou de acordo com uma alternativa do processo

[A] compostos da fórmula geral (II)



na qual os radicais R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados mencionados acima,

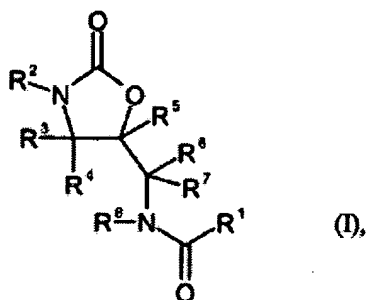
são reagidos com ácidos carboxílicos da fórmula geral (III)



na qual

o radical R^1 tem o significado mencionado acima,

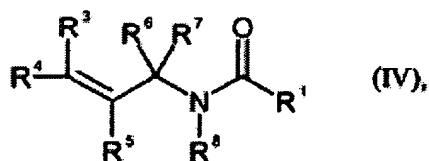
ou então com os halogenetos de ácidos carboxílicos correspondentes, preferencialmente cloretos de ácido carboxílico ou então com os anidridos de ácido carboxílico simétricos ou misturados correspondentes dos ácidos carboxílicos definidos acima da fórmula geral (III), em solventes inertes, eventualmente na presença de um agente de ativação ou copulação e/ou de uma base, para formar compostos da fórmula geral (I)



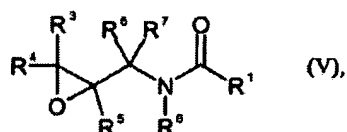
na qual os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados mencionados acima,

ou então de acordo com uma alternativa do processo

[B] compostos da fórmula geral (IV)



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

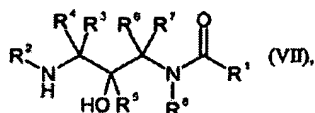


- 5 na qual os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados mencionados acima

e através de reação em um solvente inerte eventualmente na presença de um catalisador com uma amina da fórmula geral (VI)



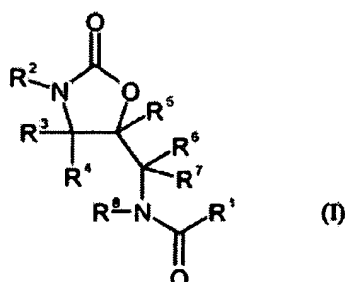
- 10 na qual o radical R^2 tem o significado mencionado acima, são inicialmente preparados os compostos da fórmula geral (VII)



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

e

- 15 em seguida, em um solvente inerte na presença de fosgênio ou equivalentes de fosgênio, tais como, por exemplo, carbonildi-imidazol (CDI), são ciclizados para os compostos da fórmula geral (I)



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

cionados acima,

sendo que tanto para a alternativa do processo [A], como também para a alternativa do processo [B] no caso em que R² contém um radical hidrocarboneto cíclico com 3 a 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado com um ou mais heteroátomos iguais ou diferentes do grupo de N e S, é possível anexar uma oxidação com um agente de oxidação seletivo para formar sulfona, sulfóxido ou N-óxido correspondente e/ou

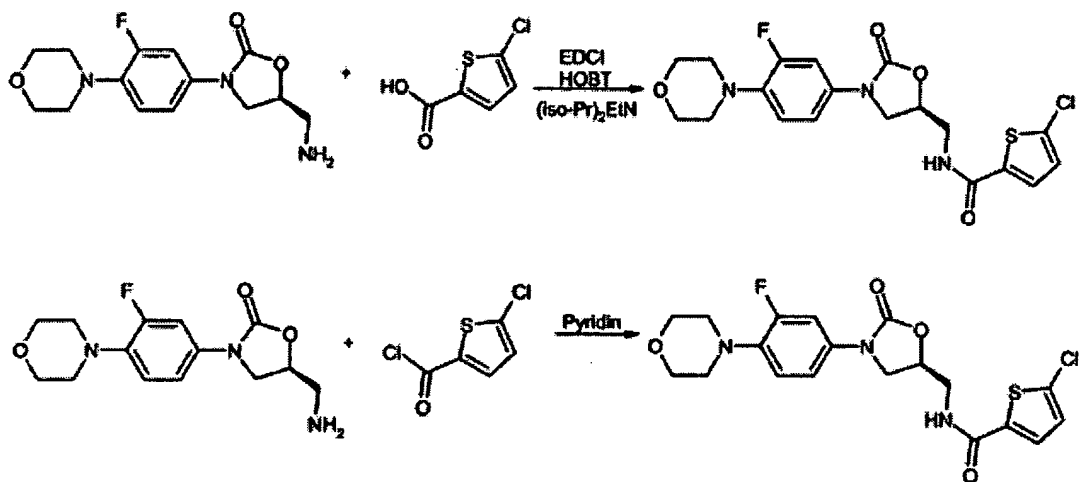
em que tanto para a alternativa do processo [A], como também para a alternativa do processo [B], no caso, em que o composto preparado dessa maneira apresenta um grupo protetor de amino BOC na molécula, é possível anexar uma dissociação desse grupo protetor de amino BOC com os métodos usuais e/ou

em que tanto para a alternativa do processo [A], como também para a alternativa do processo [B], no caso, em que o composto preparado dessa maneira apresenta um radical anilina ou benzilamina na molécula, é possível anexar uma reação desse grupo amino com diversos reagentes, tais como ácidos carboxílicos, anidridos de ácido carboxílico, cloretos de ácido carboxílico, isocianatos, cloretos de ácido sulfônico ou halogenetos de alquila para formar os derivados correspondentes e/ou

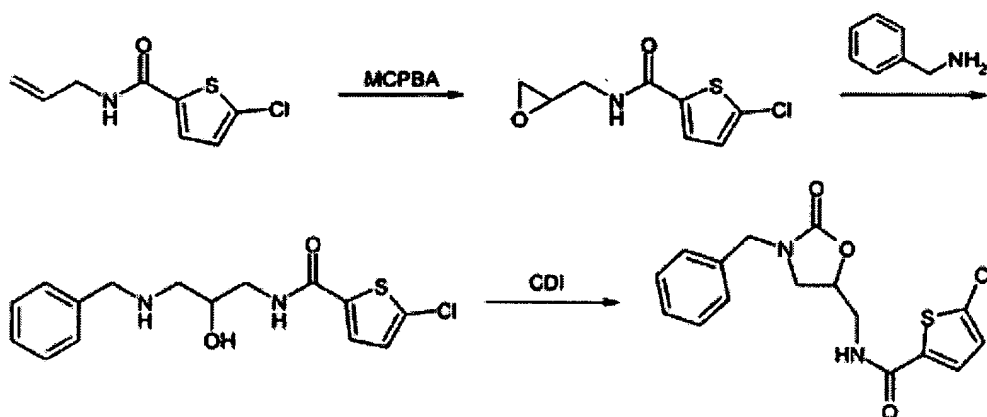
em que tanto para a alternativa do processo [A], como também para a alternativa do processo [B], no caso em que o composto preparado dessa maneira apresenta um anel fenila na molécula, é possível anexar uma reação com ácido clorossulfônico e, em seguida, reação com aminas para formar as sulfonamidas correspondentes.

Os processos podem ser elucidados, por exemplo, por meio dos seguintes esquemas de fórmulas:

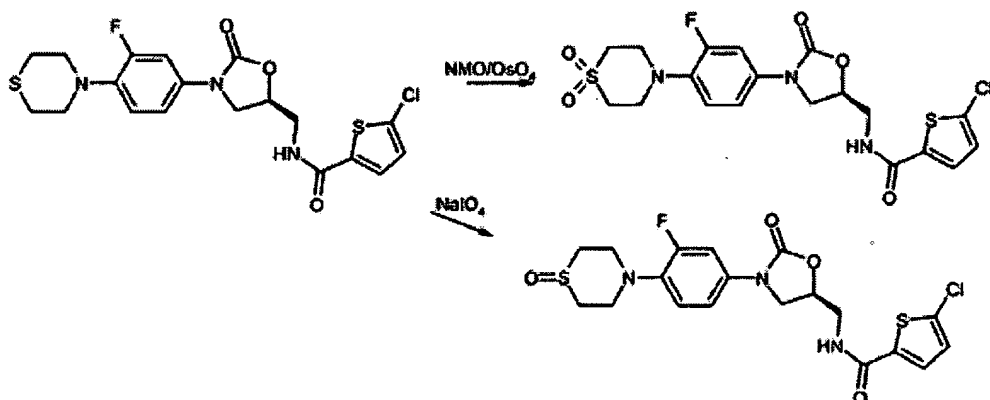
[A]



[B]



O estágio de oxidação descrito acima, que se realiza eventualmente, pode ser elucidado, por exemplo, pelos seguintes esquemas de fórmulas:



5 Como solventes para os processos descritos acima, prestam-se nesse caso, solventes orgânicos, que são inertes sob as condições de reação. Nestes incluem-se hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorome-

tano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloretileno o tricloroetileno, éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicoldimetílico ou éter dietilenoglicoldimetílico, álcoois, tais como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol ou
 5 terc-butanol, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano ou ciclo-hexano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrila, piridina, triamida de ácido hexametilfosfórico ou água.

Do mesmo modo, é possível usar misturas de solventes dos solventes mencionados acima.

10 Como reagentes de ativação ou copulação para os processos descritos acima, prestam-se nesse caso, os reagentes usualmente usados para este fim, por exemplo, N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodi-imida . HCl, N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, 1-hidróxi-1H-benzotriazol . H₂O e similares.

15 Como bases prestam-se as bases inorgânicas ou orgânicas usuais. Nessas incluem-se preferentemente os hidróxidos de metal alcalino, tais como, por exemplo, hidróxido de sódio ou potássio ou carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato de sódio ou potássio ou metanolato de sódio ou potássio ou etanolato de sódio ou potássio ou terc-butilato de potássio ou amidas, tal como amida de sódio, bis-(trimetilsilil)amida de lítio ou
 20 di-isopropilamida de lítio ou aminas, tais como trietilamina, di-isopropiletilamina, di-isopropilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina ou piridina.

Nesses casos, a base pode ser aplicada em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferentemente de 1 a 2 mols, em relação a 1 mol dos compostos da fórmula geral (II).
 25

Em geral, as reações são efetuadas em uma faixa de temperatura de -78°C até a temperatura de refluxo, preferentemente na faixa de 0°C até a temperatura de refluxo.

As reações podem ser efetuadas à pressão normal, elevada ou
 30 baixa (por exemplo, na faixa de 50 a 500 kPa (0,5 até 5 bar)). Em geral, trabalha-se à pressão normal.

Como agentes de oxidação seletivos adequados tanto para a

preparação dos epóxidos, como também para a oxidação eventualmente
efetuada para a sulfona, sulfóxido ou N-óxido, tomam-se em consideração,
por exemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), metaperiodato de sódio,
N-óxido de N-metilmorfolina (NMO), ácido monoperoxiftálico ou tetróxido de
5 ósmio.

Com respeito à preparação dos epóxidos, aplicam-se as condições de preparação usuais para este fim.

Com respeito às condições detalhadas para o processo para a oxidação eventualmente efetuada para formar sulfona, sulfóxido ou N-óxido,
10 pode ser feita referência à seguinte literatura: M. R. Barbachyn e outros, J. Med. Chem. **1996**, 39, 680 bem como WO 97/10223.

Além disso, é feita referência aos exemplos 14 a 16 mencionados na parte experimental.

A amidação eventualmente efetuada é realizada com condições
15 usuais. Para outras particularidades, pode ser feita referência aos exemplos 31 a 35 e 140 a 147.

Os compostos das fórmulas (II), (III), (IV) e (VI) são em si conhecidos pelo técnico ou preparáveis por métodos usuais. Para oxazolidinonas, especialmente as 5-(aminometil)-2-oxazolidinas necessárias, compare a WO
20 98/01446; WO 93/23384; WO 97/03072; J. A. Tucker e outros, J. Med. Chem. **1998**, 41, 3727; S. J. Brickner e outros, J. Med. Chem. **1996**, 39, 673; W. A. Gregory e outros, J. Med. Chem. **1989**, 32, 1673.

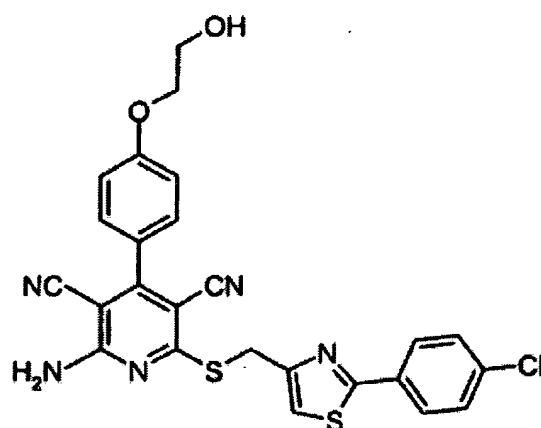
Um composto A) preferido da fórmula (I) para a aplicação em combinações é a 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-
25 oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida, o composto do exemplo 44.

As combinações de acordo com a invenção são especialmente adequadas para a prevenção ou tratamento de tromboembolias cardiogênicas e para a prevenção, redução ou limitação de tempo de arritmias.

Antiarrítmicos adequados da combinação de acordo com a invenção abrangem, por exemplo, antiarrítmicos da classe I, II, III e IV. Como substância ativa de combinação adequada dos antiarrítmicos com o efeito da classe I seja mencionada, por exemplo: propafenona. Como substâncias
30

ativas de combinação adequadas com o efeito da classe II sejam mencionados, por exemplo, β -adrenorreceptor, antagonistas, tais como atenolol, timolol, metoprolol, acebutolol, propranolol, oxprenolol, bupranolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, nadolol, penbutolol, pindolol. Como substâncias ativas de combinação adequadas dos antiarrítmicos com o efeito da classe III sejam mencionados, por exemplo: sotalol, amiodaron, dofetilida, azimilida, ibutilida. Como substâncias ativas de combinação adequadas dos antiarrítmicos com efeito da classe IV sejam mencionados, por exemplo: bloqueador do canal de cálcio, tais como verapamila, galopamila, diltiazem.

Além disso, substâncias ativas de combinação B) adequadas são substâncias com atividade antiarrítmica, que não correspondem a essa classificação, especialmente agonistas de adenosina A1, por exemplo, os agonistas A1 análogos à adenosina, tais como tecadenosona e selodenosona (Trial to Evaluate the Management of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia During an Electrophysiology Study With Tecadenoson, K. A. Ellenbogen e outros, for the TEMPEST Study Group, *Circulation* **2005**, 111, 3202-3208; L. Yan e outros, Adenosine receptor agonist: from basic medicinal chemistry to clinical development, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, novembro de **2003**, vol. 8, nº 2, páginas 537-576). De modo particular, são preferidas as substâncias não análogas à adenosina disponíveis por via oral, que são descritas na WO 02/25210, WO 02/070520, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 02/079196, WO 02/079195, WO 03/008384 e WO 03/053441, cuja publicação, nesse caso, é incluída por referência. De modo muito particular, prefere-se a 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietóxi)fenil]-3,5-piridindicarbonitrila (WO 03/053441, exemplo 6) da fórmula

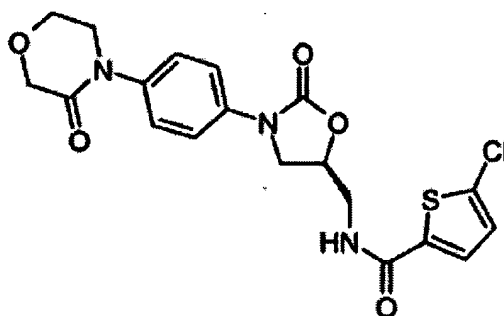


e seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

As substâncias ativas de combinação B) individuais são conhecidas da literatura e em parte, comercializáveis. Elas podem ser eventualmente aplicadas, do mesmo modo como as oxazolidinonas da fórmula (I), em doses subterapeuticamente eficazes.

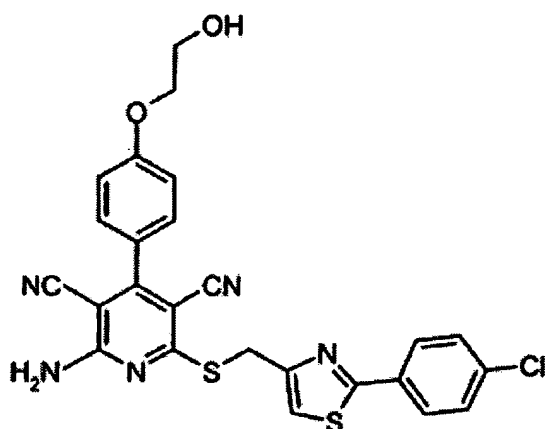
Em uma forma de concretização particularmente preferida da invenção, a combinação contém:

A) o composto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida da fórmula



ou um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais e

B) o composto 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietóxi)fenil]-3,5-piridindicarbonitrila da fórmula



ou um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Todas as formas de aplicação usuais podem ser tomadas em consideração para a aplicação das combinações de acordo com a invenção. A aplicação é preferentemente efetuada por via oral, lingual, sublingual, bucal, retal, tópica ou parenteral (isto é, evitando o trato intestinal, isto é, por via intravenosa, intra-arterial, intracardial, intracutânea, subcutânea, transdérmica, intraperitoneal ou intramuscular).

À presente invenção pertencem preparações farmacêuticas, que além de coadjuvantes e/ou excipientes não tóxicos, inertes farmacêuticamente adequados, contêm uma ou mais combinações de acordo com a invenção, ou que consistem em uma combinação de acordo com a invenção, bem como processos para a produção dessas preparações.

As combinações de acordo com a invenção, devem estar presentes nas preparações farmacêuticas mencionadas acima em uma concentração de cerca de 0,1 até 99,5, preferentemente cerca de 0,5 até 95 % em peso, da mistura total.

As preparações farmacêuticas mencionadas acima, podem conter, além das combinações de acordo com a invenção, também outras substâncias ativas farmacêuticas.

A produção das preparações farmacêuticas mencionadas acima pode ser efetuada de maneira usual por métodos conhecidos, por exemplo, misturando a substância ativa ou as substâncias ativas com o ou os excipientes.

Em geral, comprova-se como sendo vantajoso, administrar as

com combinações de acordo com a invenção, em quantidades totais de cerca de 0,001 até 100 mg/kg, preferentemente cerca de 0,01 até 100 mg/kg, especialmente cerca de 0,1 até 10 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas, eventualmente na forma de várias doses únicas, para obter os resultados desejados.

Apesar disso, pode ser eventualmente necessário afastar-se das quantidades mencionadas acima e, na verdade, dependendo do peso corporal, da natureza do processo de aplicação, do tipo e gravidade da doença, do comportamento individual frente ao medicamento, da natureza da formulação e do momento ou intervalo, no qual a administração é efetuada. Dessa maneira, em alguns casos pode ser suficiente uma quantidade menor do que a quantidade mínima mencionada acima, enquanto em outros casos o limite superior mencionado tem que ser ultrapassado. Por exemplo, no caso da aplicação de quantidades maiores, pode ser recomendável, dividi-las durante o dia e, na verdade, ou em várias doses únicas ou como infusão contínua.

Outro objetivo da invenção, por conseguinte, são as combinações de acordo com a invenção para a profilaxia e/ou tratamento de doenças.

Outro objetivo da invenção são medicamentos, contendo pelo menos uma das combinações de acordo com a invenção e eventualmente outras substâncias ativas farmacêuticas.

Outro objetivo da invenção é o uso das combinações de acordo com a invenção, para a produção de medicamentos para a profilaxia e/ou tratamento das doenças descritas acima, preferentemente de doenças tromboembólicas e/ou complicações tromboembólicas.

"Doenças tromboembólicas" no sentido da presente invenção, incluem especialmente doenças tais como infarto cardíaco com aumento do segmento ST (STEMI) e sem aumento do segmento ST (non-STEMI), angina do peito estável, angina do peito instável, reoclusões e restenoses após intervenções coronarianas, tais como angioplastia ou bypass aortocoronariano, doenças oclusivas arteriais periféricas, embolias pulmonares, tromboes venosas profundas e tromboes venosas renais, ataques isquêmicos

transitórios, bem como acidente vascular cerebral trombótico ou tromboembólico.

Por conseguinte, as combinações de acordo com a invenção, 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, tais como, por exemplo, fibrilação auricular e daquelas, que se submetem a uma cardioversão, além disso, em pacientes com doenças da válvula cardíaca ou com válvulas cardíacas artificiais. Além disso, as combinações de acordo com a invenção são adequadas para o tratamento da coagulação intravascular disseminada. (DIC).

Além disso, as complicações tromboembólicas ocorrem em associação com anemias hemolíticas microangiopáticas, circulações extracorpóreas, tais como hemodiálise, bem como próteses de válvula cardíaca.

Os dados de porcentagem dos seguintes exemplos referem-se em cada caso ao peso; partes são partes em peso.

Exemplos

A. Avaliação da eficácia fisiológica

20 1. Eficácia fisiológica dos compostos da fórmula (I)

Os compostos da fórmula (I) agem especialmente como inibidores seletivos do fator de coagulação Xa e não inibem ou inibem somente em concentrações nitidamente mais elevadas também outras proteases de serina, tais como trombina, plasmina ou tripsina.

25 Como "seletivos" são designados aqueles inibidores do fator de coagulação Xa, nos quais os valores IC_{50} para a inibição do fator Xa em relação aos valores IC_{50} para a inibição de outras serina proteases, especialmente trombina, plasmina ou tripsina, são em torno de 100 vezes, preferentemente em torno de 500 vezes, especialmente em torno de 1.000 vezes
30 menores, sendo que em relação aos métodos de teste para a seletividade é feita referência aos métodos de teste dos exemplos A-1 a.1) e a.2) descritos a seguir.

As propriedades biológicas particularmente vantajosas dos compostos da fórmula (I) podem ser verificadas pelos seguintes métodos.

a) Descrição do teste (*in vitro*)

a.1) Medição da inibição do fator Xa

5 A atividade enzimática do fator Xa humano (FXa) foi medida através da reação de um substrato cromogênico específico para FXa. Nesse caso, o fator Xa dissocia a p-nitroanilina do substrato cromogênico. As determinações foram efetuadas tal como segue em placas de microtitulação.

10 As substâncias do teste foram dissolvidas em várias concentrações em DMSO e incubadas por 10 minutos com FXa humano (0,5 nmol/l dissolvido em 50 mmol/l de tampão tris [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], 150 mmol/l de NaCl, 0,1 % de BSA (albumina de soro bovino), pH = 8,3) a 25°C. Como controle serviu DMSO puro. Em seguida, foi acrescentado o substrato cromogênico (150 µmol/l Pefachrome® FXa da
15 Firma Pentapharm). Após um período de incubação de 20 minutos a 25°C, determinou-se a extinção a 405 nm. As extinções das misturas de teste com substância tampão foram comparadas com as misturas de controle sem substância tampão e daí calculados os valores IC₅₀.

a.2) Determinação da seletividade

20 Para comprovar a inibição seletiva de FXa, as substâncias do teste foram pesquisadas quanto à sua inibição de outras serina proteases humanas, tais como trombina, tripsina, plasmina. Para determinar a atividade enzimática da trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml) e plasmina (3,2 nmol/l), essas enzimas foram dissolvidas em tampão tris (100 mmol/l, 20
25 mmol/l de CaCl₂, pH = 8,0) e incubadas por 10 minutos com substância de teste ou solvente. Em seguida, a reação enzimática foi iniciada mediante adição dos substratos cromogênicos específicos correspondentes (Chromozym Thrombin® da Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® da Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® da Firma Boehringer
30 Mannheim) e a extinção foi determinada a 405 nm após 20 minutos. Todas as determinações foram efetuadas a 37°C. As extinções das misturas do teste com substância tampão foram comparadas com as amostras de con-

trole sem substância tampão e daí calculados os valores IC₅₀.

a.3) Determinação do efeito anticoagulante

O efeito anticoagulante das substâncias do teste foi determinado *in vitro* em plasma humano. Para esse fim, sangue humano foi colhido com o uso de uma solução de citrato de sódio a 0,11 molar como preparação em uma proporção de mistura de citrato de sódio/sangue de 1/9. O sangue bem misturado imediatamente após a coleta e centrifugado com cerca de 2.000 g por 10 minutos. O sobrenadante foi removido por meio de pipeta. O tempo de protrombina (PT, sinônimo: tempo de tromboplastina, Quick-Test) foi determinado na presença de concentrações variadas da substância do teste ou com o solvente correspondente com um kit de teste corrente no comércio (Neoplastin® da Firma Boehringer Mannheim). Os compostos do teste foram incubados com o plasma a 37°C por 10 minutos. Em seguida, a coagulação foi induzida através da adição de tromboplastina e determinado o momento do início da coagulação. Determinou-se a concentração da substância do teste, que causa a duplicação do tempo de protrombina.

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

b.1) Modelo Shunt arteriovenoso (rato)

Ratos machos em jejum (cepa: CPB:WU) com um peso de 200-250 g foram anestesiados com uma solução de Rompun/Ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). A formação do trombo foi induzida em um Shunt arteriovenoso com base no método descrito por Christopher N. Berry e outros, Br. J. Pharmacol. (1944), 113, 1209-1214. Para esse fim, a veia jugular esquerda e a artéria carótida direita foram dissecadas. Um shunt extracorpóreo foi colocado entre os dois vasos por meio de um tubo de polietileno de 10 cm de comprimento (PE 60). Esse tubo de polietileno foi ligado no meio amarrado em um outro tubo de polietileno de 3 cm de comprimento (PE 160), que continha um fio de náilon áspero e formando um laço para produzir uma superfície trombogênica. A circulação extracorpórea foi mantida por 15 minutos. Depois o Shunt foi removido e o fio de náilon com o trombo imediatamente pesado. O peso sem carga do fio de náilon tinha sido determinado antes do início do ensaio. As substâncias do teste foram administradas ou por via in-

travenosa através da veia caudal ou por via oral por meio de sonda esofágica a animais acordados antes do início da circulação extracorpórea. Os resultados são mostrados na tabela 1:

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

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

b.2) Modelo de trombose arterial (rato)

Ratos machos em jejum (cepa: HSD CPB: WU) foram anestesiados tal como descrito acima. Os ratos tinham um peso médio de cerca de 200 g. A artéria carótida esquerda foi dissecada (cerca de 2 cm). A formação de um trombo arterial foi induzida por uma lesão vascular mecânica com base no método descrito por K. Meng e outros, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para esse fim, a artéria carótida dissecada foi grampeada do fluxo sanguíneo, resfriada a -12°C por 2 minutos em uma canaleta de metal e para padronizar o tamanho do trombo, foi simultaneamente comprimida com um peso de 200 g. Em seguida, o fluxo sanguíneo foi adicionalmente reduzido por um clipe colocado ao redor da artéria carótida distal da secção do vaso lesionado. O grampo proximal foi removido, a ferida fechada e reaberta depois de 4 horas, para remover a secção lesionada do vaso. A secção do vaso foi aberta longitudinalmente e o trombo removido da secção lesionada do vaso. O peso úmido dos trombos foi imediatamente determinado. As substâncias do teste foram administradas ou por via intravenosa ou através da veia caudal ou por via oral por meio de sonda esofágica aos animais acordados no início do ensaio.

b.3) Modelo de trombose venosa (rato)

Ratos machos em jejum (cepa: HSD CPB: WU) foram anestesiados tal como descrito acima. Os ratos tinham um peso médio de cerca de 200 g. A veia jugular esquerda foi dissecada (cerca de 2 cm). A formação de um trombo venoso foi induzida por uma lesão vascular mecânica com base no método descrito por K. Meng e outros, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para esse fim, a veia jugular foi grampeada do fluxo sanguíneo, resfriada a -12°C por 2 minutos em uma canaleta de metal e para padronizar o tamanho do trombo, foi simultaneamente comprimida com um peso de 200 g. O fluxo sanguíneo foi novamente aberto e a ferida fechada. Após 4 horas, a ferida foi reaberta para remover os trombos das secções lesionadas do vasos. O peso úmido dos trombos foi imediatamente determinado. As substâncias do teste foram administradas ou por via intravenosa através da veia caudal ou por via oral por meio de sonda esofágica aos animais acordados no início do ensaio.

15 B. Exemplos de preparação

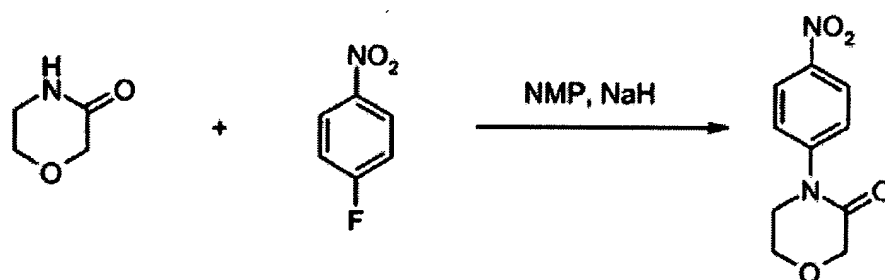
Compostos de partida

A preparação de 3-morfolinona é descrita na US 5.349.045.

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

20 As anilinas substituídas podem ser obtidas, reagindo, por exemplo, 4-fluornitrobenzeno, 2,4-difluornitrobenzeno ou 4-cloronitrobenzeno com as aminas ou amidas correspondentes na presença de uma base. Isso também pode ocorrer com o uso de catalisadores Pd, tais como, por exemplo, Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 2035) ou cobre (Renger, Synthesis **1985**, 856; Aebischer e outros, Heterocycles **1998**, 48, 2225).
25 Da mesma maneira, os compostos aromáticos de halogênio sem grupo nitro podem ser inicialmente transformados na amida correspondente, para nitrá-la em seguida, na posição 4 (US 3279880).

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



Em 2 litros de N-metilpirrolidona (NMP) são dissolvidos 2 mols (202 g) de morfolin-3-ona (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, **1967**, 188). Durante um período de 2 horas, efetua-se, agora, em porções, a adição de 88 g (2,2 mols) de hidreto de sódio (60 % em parafina). Após o término do desprendimento de hidrogênio, adicionam-se às gotas sob resfriamento à temperatura ambiente, 282 g (2 mols) de 4-fluornitrobenzeno dentro de uma hora e agita-se a mistura de reação durante a noite. Subsequentemente, 1,7 litros do volume líquido são destilados a 1,2 kPa (12 mbar) e 76°C, o resíduo é vertido sobre 2 litros de água e essa mistura é extraída duas vezes com 1 litro cada de acetato de etila. Depois de lavar as fases orgânicas combinadas com água, seca-se sobre sulfato de sódio e destila-se o solvente no vácuo. A purificação é efetuada através de cromatografia em sílica-gel com hexano/acetato de etila (1:1) e subsequente cristalização a partir de acetato de etila. O produto é obtido com 78 g como sólido incolor a acastanhado em 17,6 % da teoria.

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

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

Os seguintes compostos foram sintetizados de maneira análoga:

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

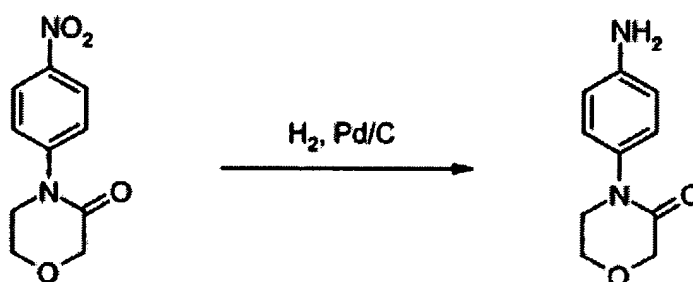
4-(N-piperidonil)nitrobenzeno

3-flúor-4-(N-piperidonil)nitrobenzeno

4-(N-pirrolidonil)nitrobenzeno

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

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



63 g (0,275 mol) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenzeno são dissolvidos em 200 ml de tetra-hidrofurano em uma autoclave, adicionados com 3,1 g de Pd/C (a 5 %) e hidrogenados por 8 horas a 70°C com uma pressão de hidrogênio de 5000 kPa (50 bar). Após a filtração do catalisador, o solvente é separado por destilação no vácuo e o produto é purificado por cristalização de acetato de etila. O produto é obtido com 20 g como sólido incolor até acastanhado em 37,6 % da teoria.

A purificação também pode ser efetuada através de cromatografia em sílica-gel com hexano/acetato de etila.

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

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

Os seguintes compostos foram sintetizados de maneira análoga:

3-flúor-4-(4-morfolin-3-onil)anilina

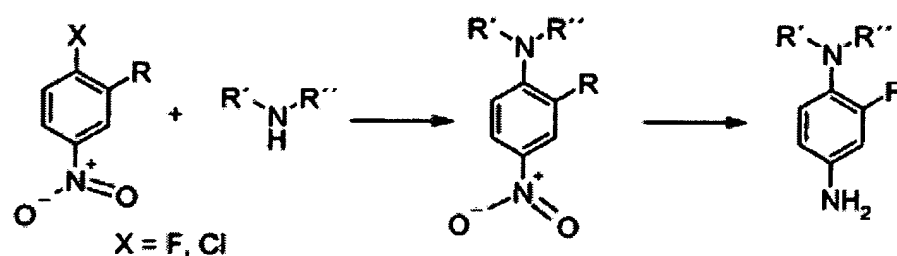
4-(N-piperidonil)anilina

3-flúor-4-(N-piperidonil)anilina

4-(N-pirrolidonil)anilina

3-flúor-4-(N-pirrolidonil)anilina

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



Quantidades equimolares do fluornitrobenzeno ou cloronitrobenzeno e da amina são dissolvidas em dimetilsulfóxido ou acetonitrila (solução a 0,1 M até 1 M) e agitadas a 100°C durante a noite. Depois de resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com éter e lavada com água. A fase orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. Caso um precipitado seja obtido na mistura de reação, então este é filtrado e lavado com éter ou acetonitrila. Se o produto também é encontrado na lixívia-mãe, este é processado com éter e água, tal como descrito. Os produtos brutos podem ser purificados através de cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/ciclo-hexano – e diclorometano/etanol).

Para a subsequente redução, o composto nitro é dissolvido em metanol, etanol ou misturas de etanol/diclorometano (solução a 0,01 M até 0,5 M), adicionado com paládio sobre carvão (10 %) e agitado sob hidrogênio a pressão normal. Em seguida, é filtrado e concentrado. O produto bruto pode ser purificado através de cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase reversa (misturas de acetonitrila/água).

Alternativamente, ferro em pó também pode ser usado como agente de redução. Para isso, o composto nitro é dissolvido em ácido acético (solução a 0,1 M até 0,5 M) e a 90°C, seis equivalentes de ferro em pó e água (volume 0,3 até 0,5 vez o volume de ácido acético) são acrescentados em porções dentro de 10-15 minutos. Depois de mais 30 minutos a 90°C, é filtrado e o filtrado concentrado. O resíduo é processado por extração com éster acético e soda cáustica a 2N. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto bruto pode ser purificado através de cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase reversa (misturas de acetonitrila/água).

Os seguintes compostos de partida foram preparados de maneira análoga:

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,79 min.

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

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

HPLC (método 4): rt = 0,59 min.

III-3. 1-(4-aminofenil)-4-piperidincarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 0,57 min.

III-4. 1-(4-aminofenil)-4-piperidinona

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);

HPLC (método 4): rt = 0,64 min.

III-5. 1-(4-aminofenil)-L-prolinamida

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);

HPLC (método 4): rt = 0,72 min.

III-6. [1-(4-aminofenil)-3-piperidinil]metanol

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

HPLC (método 4): rt = 0,60 min.

III-7. [1-(4-aminofenil)-2-piperidinil]metanol

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

HPLC (método 4): rt = 0,59 min.

III-8. etil-1-(4-aminofenil)-2-piperidincarboxilato

MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);

HPLC (método 4): rt = 2,43 min.

III-9. [1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinil]metanol

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);

HPLC (método 4): rt = 0,79 min.

III-10. 4-(2-metil-hexa-hidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenilamina

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

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);

HPLC (método 4): rt = 0,54 min.

III-11. 4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)anilina

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);

5 HPLC (método 7): rt = 3,40 min.

III-12. 3-cloro-4-(1-pirrolidinil)anilina

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);

HPLC (método 4): rt = 0,78 min.

III-13. 5-amino-2-(4-morfolinil)benzamida

10 MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);

HPLC (método 4): rt = 0,77 min.

III-14. 3-metóxi-4-(4-morfolinil)anilina

MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);

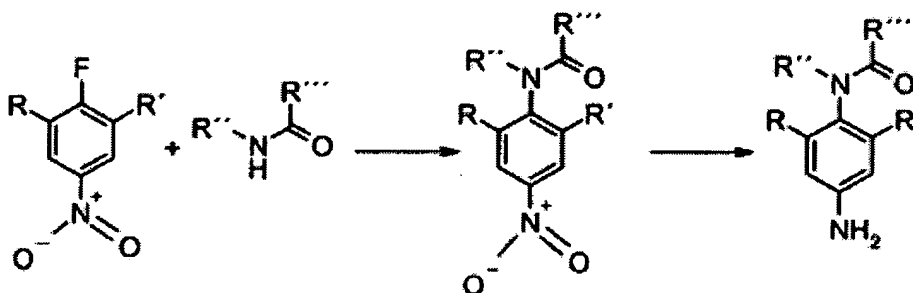
HPLC (método 7): rt = 0,67 min.

15 III-15. 1-[5-amino-2-(4-morfolinil)fenil]etanona

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

HPLC (método 7): rt = 0,77 min.

Método geral para a preparação de anilinas 4-substituídas reagindo 1-flúor-4-nitrobenzenos com aminas e subsequente reação



20 A amida é dissolvida em DMF e adicionada com 1,5 equivalente de terc-butilato de potássio. A mistura é agitada por uma hora à temperatura ambiente, depois é acrescentado 1,2 equivalente do 1-flúor-4-nitrobenzeno em porções. A mistura de reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente, diluída com éter ou éster acético e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto bruto pode ser purificado através de cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol).

25

Para a subsequente redução, o composto nitro é dissolvido em etanol (solução a 0,01 M até 0,5 M), adicionado com paládio sobre carvão (10 %) e agitado durante a noite sob hidrogênio à pressão normal. O produto bruto pode ser purificado através de cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano/etanol) ou HPLC preparativa de fase reversa (misturas de acetonitrila/água).

Pode ser utilizado como agente redutor, alternativamente, o óxido férrico. Assim, o composto nitro é solubilizado em ácido acético (solução 0,1 M a 0,5 M) e a 90°C, 6 equivalentes de óxido férrico e água (0,3 a 0,5 vez o volume de ácido acético) são adicionados em porções por 10-15 minutos. Após 30 minutos a 90°C ocorre a filtração e o filtrado é concentrado. O resíduo é extraído com éster acético e hidróxido de sódio a 2N. A fase orgânica é seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto bruto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (mistura diclorometano/etanol) ou por HPLC de fase reversa preparativa (mistura acetonitrila/água).

Os seguintes compostos de partida são preparados de maneira análoga:

IV-1. 1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidinona

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

HPLC (método 4): rt = 2,98 min.

IV-2. 4-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-3-morfolinona

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

HPLC (método 4): rt = 2,54 min.

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

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

HPLC (método 4): rt = 1,96 min.

IV-4. 4-(4-amino-2-metilfenil)-3-morfolinona

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

HPLC (método 4): rt = 0,71 min.

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

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

HPLC (método 4): rt = 1,85 min.

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,27 min.

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

5 Partindo de 2-flúor-1,3-dimetil-5-nitrobenzeno (Bartoli e outros, J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

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

HPLC (método 4): rt = 0,77 min.

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

10 Partindo de 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno:

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

HPLC (método 4): rt = 0,60 min.

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

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,27 min.

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

20 Partindo de 6-metil-3-morfolinona (EP 0.350.002):

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

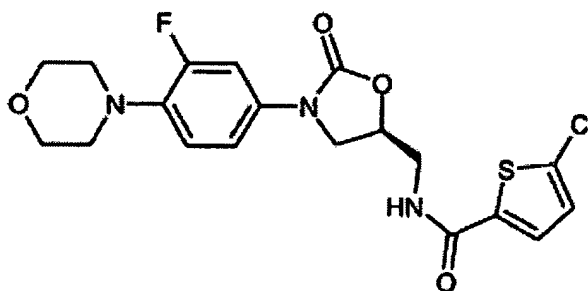
HPLC (método 4): rt = 2,43 min.

Exemplos de síntese

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

25 Exemplo 1

Preparação de 5-cloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida



(5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (preparação vide S. J. Brickner e outros, J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) e hidrato de 1-hidróxi-1H-benzotriazol (HOBT) (0,3 g, 1,3 equivalente) são dissolvidos em 9,9 ml de DMF. Acrescenta-se 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalente) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodi-imida (EDCI) e à temperatura ambiente goteja-se 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Acrescentam-se 2 g de sílica-gel e concentra-se a preparação no vácuo até a secura. O resíduo é cromatografado em sílica-gel com um gradiente de tolueno-éster acético. Obtém-se 0,412 g (61,5 % da teoria) do composto alvo com um ponto de fusão de 197°C.

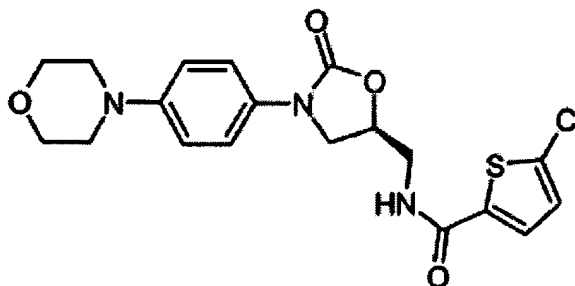
R_f (SiO₂, tolueno/éster acético 1:1) = 0,29 (produto de partida = 0,0);

MS (DCI) 440,2 (M+H), amostra de Cl;

RMN-¹H (d₆-DMSO, 300 MHz) 2,95 (m, 4H), 3,6 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,8 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,95 (t, 1H).

Exemplo 2

5-cloro-N-[[[(5S)-3-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofenocarboxamida



É obtida de maneira análoga a partir de benzil-4-morfolinofenilcarbamato através do estágio da (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (vide exemplo 1).

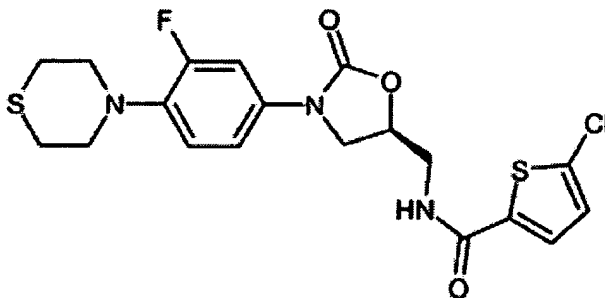
Ponto de fusão: 198°C

5 valor de IC_{50} = 43 nM;

R_f (SiO₂, tolueno/éster acético 1:1) = 0,24.

Exemplo 3

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



10 É obtida a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para preparação vide M. R. Barbachyn e outros, J. Med. Chem. 1996, 39,680).

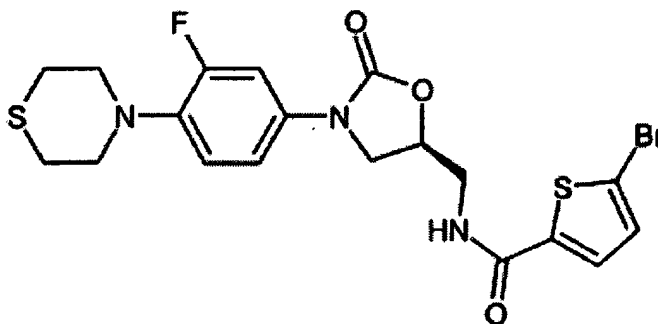
Ponto de fusão: 193°C;

rendimento: 82 %

15 R_f (SiO₂, tolueno/éster acético 1:1) = 0,47 (produto de partida = 0,0).

Exemplo 4

5-bromo-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



20 É obtida de maneira análoga a partir do ácido 5-bromotiofen-2-

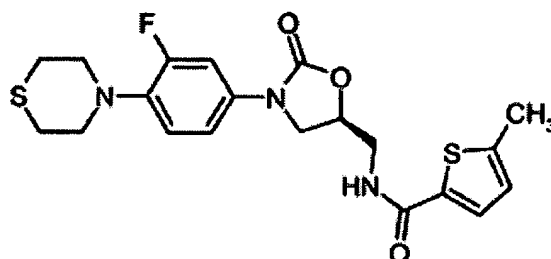
carboxílico.

Ponto de fusão: 200°C.

Exemplo 5

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

5 2-tiofenocarboxamida

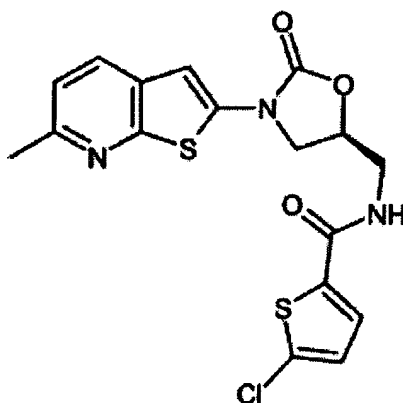


É obtida de maneira análoga a partir do ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico.

Ponto de fusão: 167°C.

Exemplo 6

10 5-cloro-N-(((5S)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

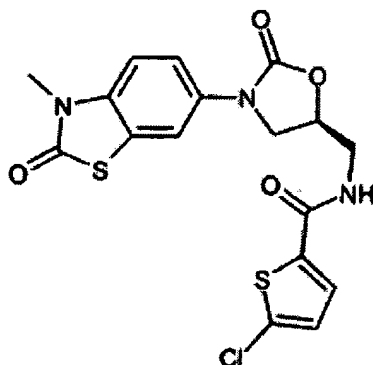


É obtida de maneira análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para a preparação, vide a EP 0.785.200).

15 Ponto de fusão: 247°C

Exemplo 7

5-cloro-N-(((5S)-3-(3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

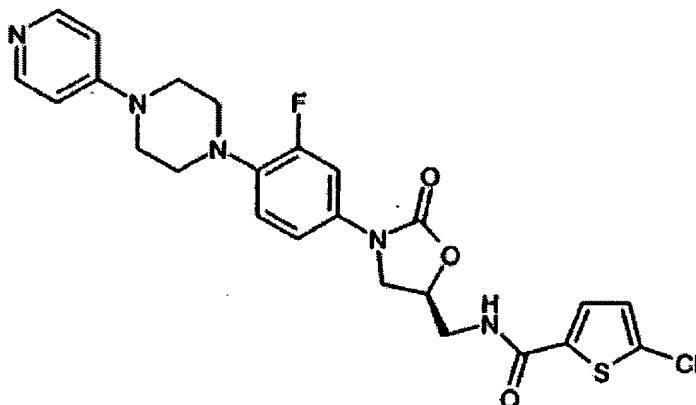


É obtida de maneira análoga a partir de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (para a preparação, vide a EP 0.738.726).

Ponto de fusão: 217°C

5 Exemplo 8

5-cloro-N-[(5S)-3-{3-fluor-4-[4-(4-piridin) piperazino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

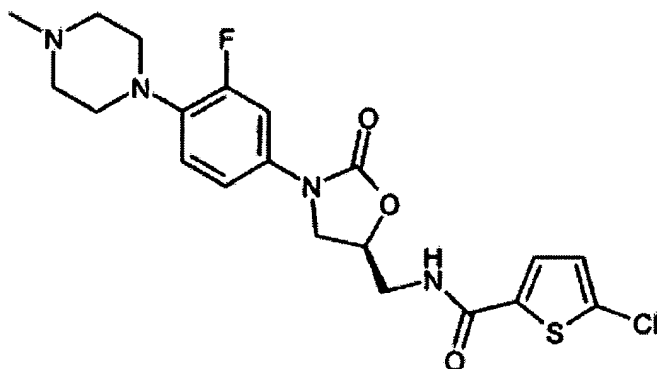


É obtida de maneira análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]-fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparação análoga a J. A. Tucker e outros, J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

MS (ESI) 516 (M+H), amostra de Cl.

Exemplo 9

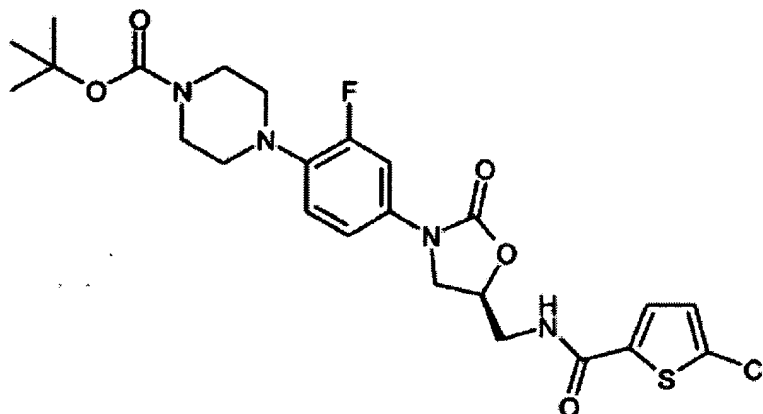
5-cloro-N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofenocarboxamida



É obtida de maneira análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)-fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Exemplo 10

5-cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



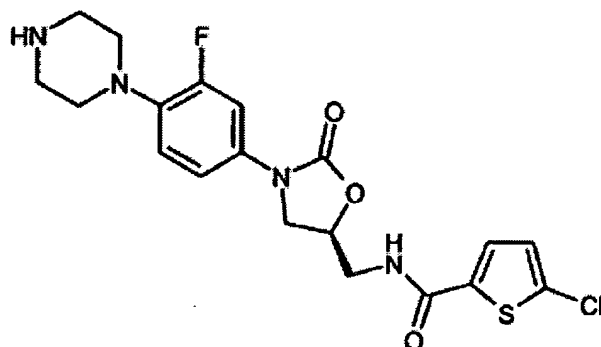
É obtida de maneira análoga a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para preparação, vide a WO 93/23384 já mencionada).

Ponto de fusão: 184°C;

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

Exemplo 11

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



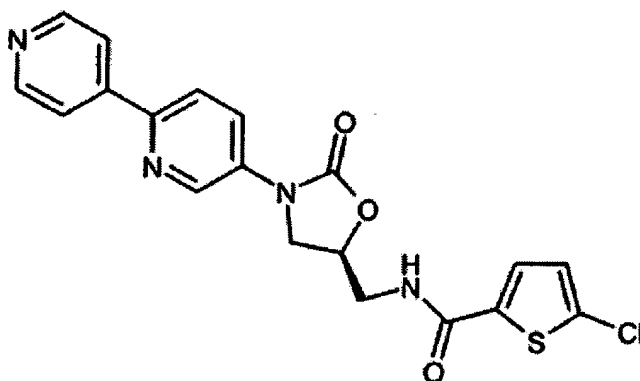
É obtida mediante reação do exemplo 12 com ácido trifluoracético em cloreto de metileno.

Valor IC_{50} = 140 nM;

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

Exemplo 12

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



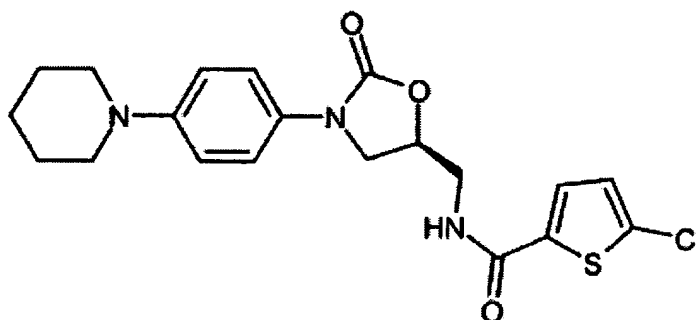
É obtida de maneira análoga a partir de (5S)-5-aminometil-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para preparação vide a EP 0.789.026).

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

MS (ESI) 515 (M+H), amostra de Cl.

Exemplo 13

5-cloro-N-[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofenocarboxamida

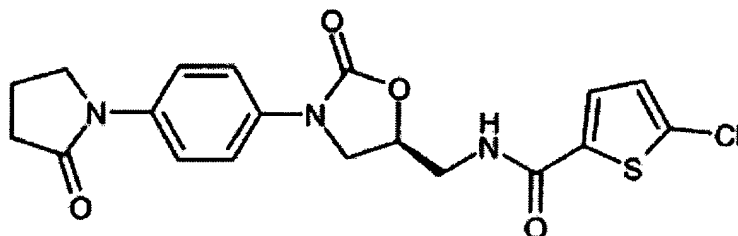


É obtida a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para preparação, vide a DE 2708236) por mesilação, reação com ftalimida de potássio, hidrazinólise e reação com ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

- 5 R_f (SiO₂, éster acético/etanol 1:1) = 0,31;
Ponto de fusão: 205°C.

Exemplo 17

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



- 10 A partir de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (para preparação, vide Reppe e outros, Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) em analogia com o esquema de síntese conhecido (vide S.J. Brickner e outros, J. Med. Chem. 1996, 39, 673), após reação com cloreto de benziloxycarbonila, reação subsequente com butirato de R-glicidila, mesilação, reação com ftalimida
- 15 de potássio, hidrazinólise em metanol e reação com ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, obtém-se finalmente a 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida. A 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida obtida dessa maneira apresenta um valor de IC₅₀ = 4nM
- 20 (método de teste para o valor de IC₅₀ de acordo com o exemplo A-1. a.1) descrito acima "Medição da inibição do fator Xa").

Ponto de fusão: 229°C;

valor R_f (SiO_2 , tolueno/éster acético 1:1) = 0,05 (produto de partida: = 0,0);

MS (ESI): 442,0 (21 %, $\text{M}+\text{Na}$, amostra de Cl), 420,0 (72 %, $\text{M}+\text{H}$, amostra de Cl), 302,3 (12 %), 215(52 %), 145 (100 %);

RMN- ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz): 2,05 (m,2H), 2,45 (m,2H), 3,6 (t,2H), 3,77-3,85 (m,3H), 4,15(t,1H), 4,75-4,85 (m,1H), 7,2 (d,1H), 7,5 (d,2H), 7,65 (d,2H), 7,69 (d,1H), 8,96 (t,1H).

Os estágios individuais da síntese do exemplo 17 descrita acima com os respectivos pré-estágios, são tal como segue:

4 g (22,7 mmols) de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona e 3,6 ml (28,4 mmols) de N,N-dimetilanilina em 107 ml de tetra-hidrofurano são lentamente adicionados com 4,27 g (25,03 mmols) de éster benzílico de ácido clorofórmico, a -20°C. Agita-se por 30 minutos a -20°C e em seguida, permite-se que a mistura chegue à temperatura ambiente. São acrescentados 0,5 litro de éster acético e a fase orgânica é lavada com 0,5 litro de solução de NaCl saturada. A fase orgânica separada é secada com MgSO_4 e o solvente é evaporado no vácuo. O resíduo é triturado com éter dietílico e aspirado. São obtidos 5,2 g (73,8 % da teoria) de benzil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato como cristais bege claros com um ponto de fusão de 174°C.

1,47 g (16,66 mmols) de álcool isoamílico em 200 ml de tetra-hidrofurano são adicionados às gotas sob argônio a -10°C, com 7,27 ml de uma solução a 2,5 M de n-butil-lítio (BuLi) em hexano, sendo necessários mais 8 ml da solução de BuLi até a viragem do indicador benzilidenobenzilamina acrescentado. Agita-se por 10 minutos a -10°C, resfria-se a -78°C e lentamente acrescenta-se uma solução de 4,7 g (15,14 mmols) de benzil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato. Em seguida, acrescentam-se outra vez 4 ml de solução de n-BuLi até a viragem da cor do indicador para rosa. Agita-se por 10 minutos a -78°C e acrescentam-se 2,62 g (18,17 mmols) de butirato de *R*-glicidila e agita-se por 30 minutos a -78°C.

A mistura chega à temperatura ambiente durante a noite, a pre-

paração é adicionada com 200 ml de água e a fração de THF é evaporada no vácuo. O resíduo aquoso é extraído com éster acético, a fase orgânica é secada com MgSO_4 e evaporada no vácuo. O resíduo é triturado com 500 ml de éter dietílico e os cristais precipitados são aspirados no vácuo.

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

10 3,6 g (13,03 mmols) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona e 2,9 g (28,67 mmols) de trietilamina são previamente introduzidos em 160 ml de diclorometano a 0°C sob agitação. Sob agitação são acrescentados 1,79 g (15,64 mmols) de cloreto de ácido metanossulfônico e agitado por 1,5 horas a 0°C , bem como por 3 horas à temperatura ambiente.

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

25 A preparação é separada do resíduo insolúvel por filtração, o filtrado é evaporado no vácuo, o resíduo (1,9 g) é dissolvido em metanol e adicionado com 0,47 g (9,37 mmol) de hidrato de hidrazina. Ferve-se por 2 horas, resfria-se, adiciona-se solução de bicarbonato de sódio saturada e extrai-se seis vezes com um total de 2 litros de cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados da (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona bruta são secados com MgSO_4 e evaporados no vácuo.

30 O estágio final, a 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, é preparado, dissolvendo-se 0,32 g (1,16 mmol) da (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona preparada acima, ácido 5-clorotiofen-2-

carboxílico (0,19 g; 1,16 mmol) e hidrato de 1-hidróxi-1H-benzotriazol (HOBT) (0,23 g, 1,51 mmol) em 7,6 ml de DMF. Acrescenta-se 0,29 g (1,51 mmol) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodi-imida (EDCI) e goteja-se 0,3 g (0,4 ml; 2,32 mmols, 2 equivalentes) de di-isopropiletilamina (DIEA) à temperatura ambiente. Agita-se à temperatura ambiente durante a noite.

Evapora-se a preparação à secua no vácuo, dissolve-se o resíduo em 3 ml de DMSO e cromatografa-se em um gradiente de RP-MPLC com acetonitrila/água/0,5 % de TFA. A fração de acetonitrila é evaporada das frações apropriadas e o composto precipitado é aspirado. Obtém-se 0,19 g (39 % da teoria) do composto alvo.

Foram preparados de maneira análoga:

Exemplo 18

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

A partir de 4-pirrolidin-1-il-anilina (Reppe e outros, Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) obtém-se o composto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida de maneira análoga ao exemplo 17.

IC₅₀ = 40 nM;

Ponto de fusão: 216°C;

valor R_f (SiO₂, tolueno/éster acético 1:1) = 0,31 [produto de partida: = 0,0].

Exemplo 19

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

A partir de N,N-dietilfenil-1,4-diamina (US 2.811.555; 1955) obtém-se o composto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida de maneira análoga.

IC₅₀ = 270 nM;

Ponto de fusão: 181°C;

valor R_f (SiO₂, tolueno/éster acético 1:1) = 0,25 [produto de partida: = 0,0].

Exemplo 36

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

Partindo de 2-metil-4-(4-morfolinil)anilina (J.E.LuValle e outros *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 2223):

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

HPLC (método 1): rt (%) = 3,77 (98).

IC₅₀: 1,26 µM

Exemplo 37

5-cloro-N-(((5S)-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

Partindo de 3-cloro-4-(4-morfolinil)anilina (H.R.Snyder e outros *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1204):

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]⁺, 100), amostra de Cl₂;

HPLC (método 2): rt (%) = 4,31 (100).

IC₅₀: 33 nM

Exemplo 38

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

Partindo de 4-(4-morfolinilsulfonil)anilina (Adams e outros *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI): m/z (%) = 486 ([M+H]⁺, 100), amostra de Cl;

HPLC (método 3): rt (%) = 4,07 (100).

IC₅₀: 2 µM

Exemplo 39

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

Partindo de 4-(1-azetidinilsulfonil)anilina:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 473 ([M+NH₄]⁺, 100), amostra de Cl;

HPLC (método 3): rt (%) = 4,10 (100).

IC₅₀: 0,84 µM

Exemplo 40

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

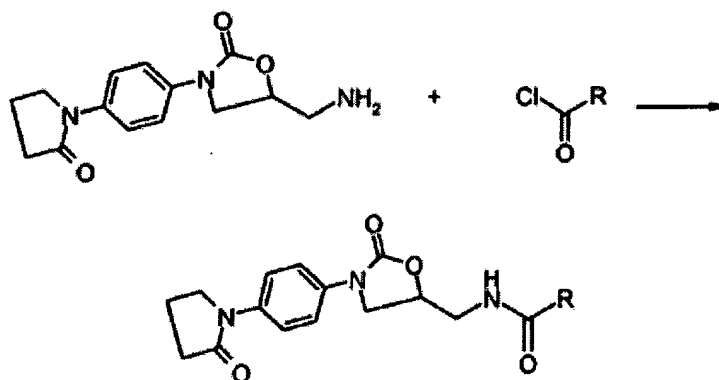
Partindo de 4-amino-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (I.K. Khanna e outros *J. Med. Chem.* 1977, 40, 1619):

5 MS (ESI): m/z (%) = 444 ([M+H]⁺, 100), amostra de Cl;

HPLC (método 3): rt (%) = 4,22 (100).

IC₅₀: 90 nM

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



10 A um cloreto de ácido correspondente (2,5 equivalentes) goteja-se sob argônio à temperatura ambiente, uma solução cerca de 0,1 molar de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (do exemplo 45) (1,0 eq) e piridina absoluta (cerca de 6 eq) em diclorometano absoluto. A mistura é agitada por cerca de 4 horas à temperatura ambiente, antes
15 de serem acrescentados cerca de 5,5 eq de PS-Trisamina (Technologies). A suspensão é levemente agitada por 2 horas, após diluir com diclorometano/DMF (3:1) é filtrada (a resina é lavada com diclorometano/DMF) e o filtrado é concentrado. O produto é eventualmente purificado mediante RP-HPLC preparativa.

20 De maneira análoga foi preparado:

Exemplo 41

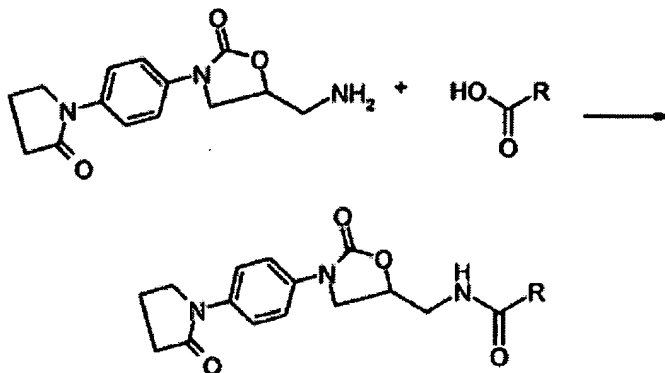
N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

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

IC₅₀: 1,3 µM

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



5 A 2,9 eq de carbodi-imida ligada com resina (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) são acrescentados ácido carboxílico correspondente (cerca de 2 eq) e uma mistura de diclorometano/DMF absoluta (cerca de 9:1). Depois de aproximadamente 15 minutos de leve agitação à temperatura ambiente, acrescenta-se 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (do exemplo 45) (1,0 eq) e agita-se a mistura durante a noite, antes de ser filtrada da resina (pós-lavada com diclorometano) e o filtrado ser concentrado. O produto obtido é eventualmente purificado por RP-HPLC preparativa.

De maneira análoga foram preparados:

15 Exemplo 42

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

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

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

20 IC₅₀: 0,16 µM

Exemplo 43

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

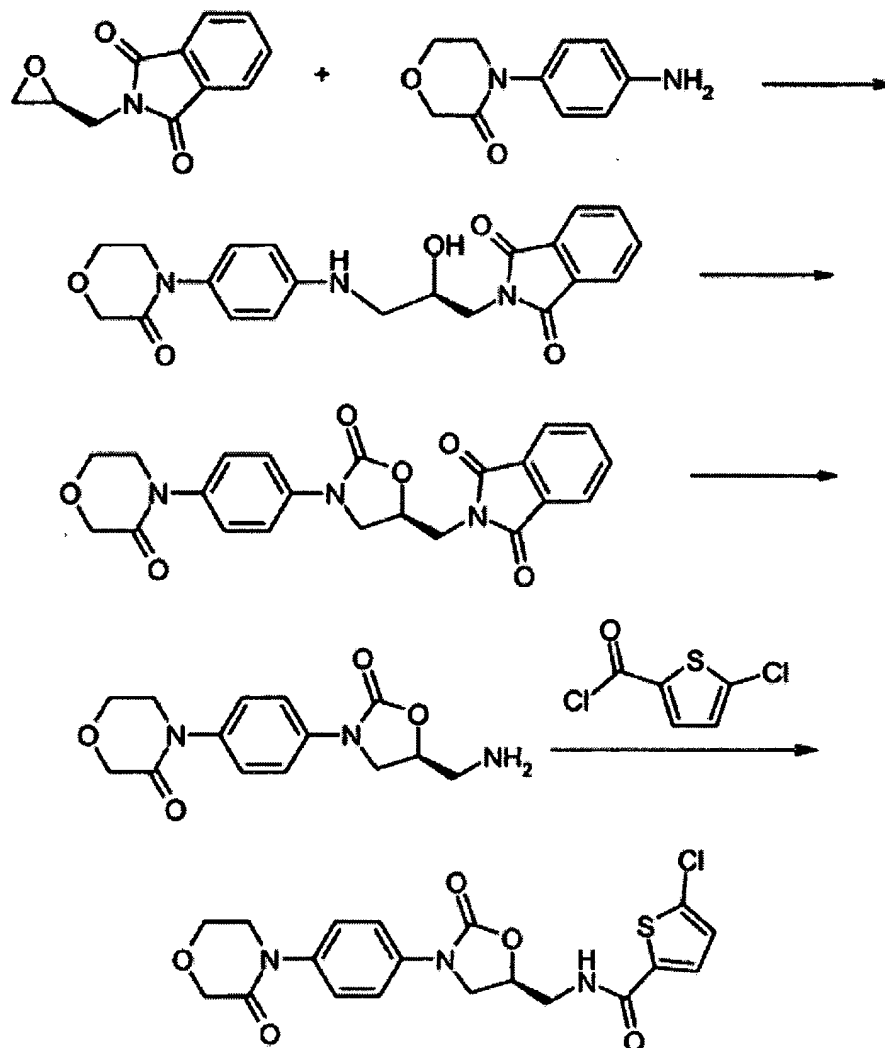
LC-MS: m/z (%) = 466 (M+H, 100);

25 LC-MS (método 5): rt (%) = 3,48 (78).

IC₅₀: 0,014 µM

Exemplo 44

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



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

Uma suspensão de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (A. Gutcait e outros *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641 (5,68 g, 27,9 mmols) e 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmols) em etanol-água (9:1, 140 ml) é refluxada por 14 horas (o precipitado se dissolve e, após algum tempo, há a nova formação de um precipitado). O precipitado (produto desejado) é separado por filtração, lavado três vezes com éter dietílico e secado. As lixívias-mãe combinadas são concentradas no vácuo e a-

pós adição de uma segunda porção de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,84 g, 14,0 mmols) em etanol-água (9:1, 70 ml) são suspensos e refluxados por 13 horas (o precipitado se dissolve e, após algum tempo, há a nova formação de um precipitado). O precipitado (produto desejado) é filtrado, lavado três vezes com éter dietílico e secado. Rendimento total: 10,14 g, 92 % da teoria.

MS (ESI): m/z (%) = 418 ($[M+Na]^+$, 84), 396 ($[M+H]^+$, 93);

HPLC (método 3): rt (%) = 3,34 (100).

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

A uma suspensão do aminoálcool (3,58 g, 9,05 mmols) em tetra-hidrofurano (90 ml) sob argônio à temperatura ambiente, acrescenta-se N,N'-carbonildi-imidazol (2,94 g, 18,1 mmols) e dimetilaminopiridina (quantidade catalítica). A suspensão de reação é agitada por 12 horas a 60°C (o precipitado se dissolve e, após algum tempo, há a nova formação de um precipitado), adicionada com uma segunda porção de N,N'-carbonildi-imidazol (2,94 g, 18,1 mmols) e agitada por mais 12 horas a 60°C. O precipitado (produto desejado) é separado por filtração, lavado com tetra-hidrofurano e secado. O filtrado é concentrado no vácuo e o outro produto é purificado por meio de cromatografia rápida (mistura de diclorometano-metanol). Rendimento total: 3,32 g, 87 % da teoria.

MS (ESI): m/z (%) = 422 ($[M+H]^+$, 100);

HPLC (método 4): rt (%) = 3,37 (100).

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

A uma suspensão de oxazolidinona (4,45 g, 10,6 mmols) em etanol (102 ml) acrescenta-se metilamina às gotas (a 40 % em água, 10,2 ml, 0,142 mol) à temperatura ambiente. A mistura de reação é refluxada por 1 hora e concentrada no vácuo. O produto bruto é aplicado sem ulterior purificação na próxima reação.

A uma solução da amina em piridina (90 ml) goteja-se cloreto de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (2,29 g, 12,7 mmols) sob argônio a 0°C. O

resfriamento é removido e a mistura de reação é agitada por 1 hora à temperatura ambiente e adicionada com água. Depois de adicionar diclorometano e separar as fases, a fase aquosa é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas no vácuo. O produto desejado é purificado por meio de cromatografia rápida (misturas de diclorometano-metanol). Rendimento total: 3,92 g, 86 % da teoria.

Ponto de fusão: 232-233°C;

RMN-¹H (DMSO-d⁶, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

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

HPLC (método 2): *rt* (%) = 3.60 (100);

[α]_D²¹ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99%.

IC₅₀: 0.7 nM.

De maneira análoga foram preparados:

Exemplo 45

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

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

HPLC (método 3): *rt* (%) = 3.65 (100).

Exemplo 46

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

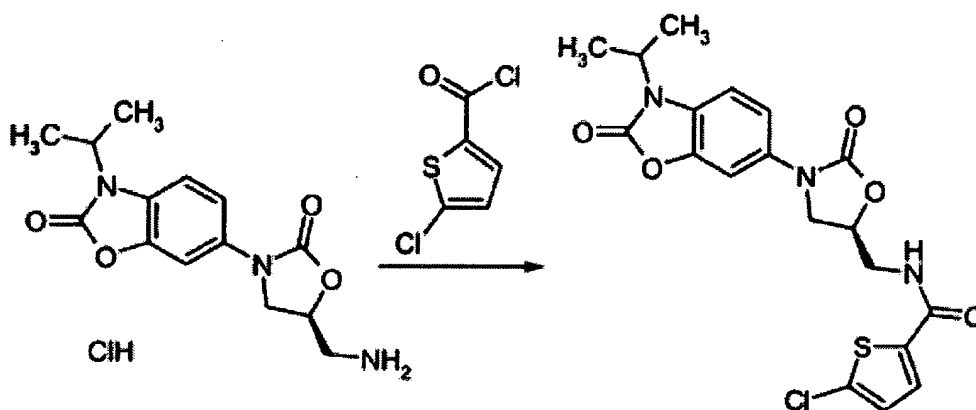
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([M+H]⁺, 100, amostra de Br);

HPLC (método 3): *rt* (%) = 3,87 (100).

IC₅₀: 0,3 nM.

Exemplo 47

5-cloro-N-({[(5S)-3-(3-isopropil-2-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida



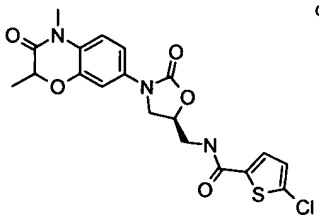
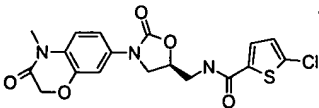
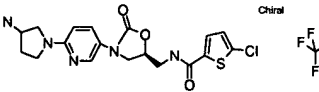
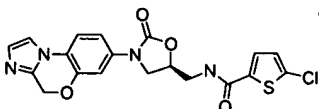
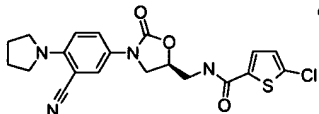
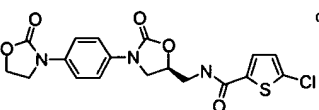
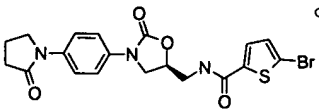
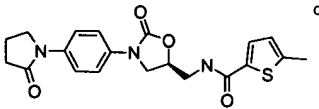
200 mg (0,61 mmol) de cloridrato de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (EP 0.738.726) são suspensos em 5 ml de tetra-hidrofurano e adicionados com 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina e 132 mg (0,73 mmol) de cloreto de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite e em seguida, concentrada. O produto é isolado através de cromatografia de coluna (sílica-gel, cloreto de metileno/etanol = 50/1 até 20/1). São obtidos 115 mg (43 % da teoria) do composto desejado.

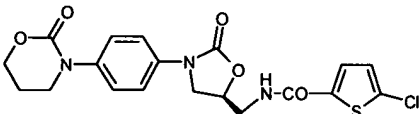
MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

HPLC (método 4): rt (%) = 3,78 min.

De maneira análoga, foram preparados os seguintes compostos:

Exemplo nº	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [µM]
48		210	0,12
49		234	0,074

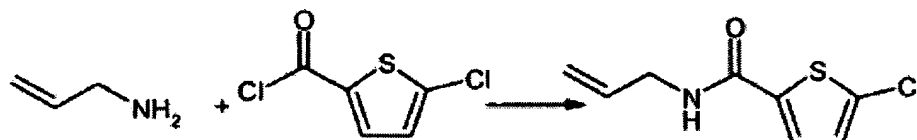
Exemplo nº	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
50	 Chiral	195	1,15
51	 Chiral	212	1,19
52	 Chiral	160	0,19
53	 Chiral	MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), amostra de Cl	0,74
54	 A partir de 5-amino-2-pirrolidinobenzonitrila (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. e outros; J. Med. Chem.1998, 41; 5219)	221	0,13
55	 Chiral A partir de 3-(4-aminofenil)-oxazolidin-2-ona (Artico, M. e outros; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	256	0,04
56	 Chiral	218	0,004
57	 Chiral	226	0,58

Exemplo nº	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [µM]
255		228-230	

Os seguintes exemplos 20 a 30 e 58 a 139 referem-se à variante do processo [B], em que os exemplos 20 e 21 descrevem a preparação de pré-estágios.

Exemplo 20

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



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

Rendimento: 7,20 g (99 % da teoria)

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

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

Exemplo 21

Preparação de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida

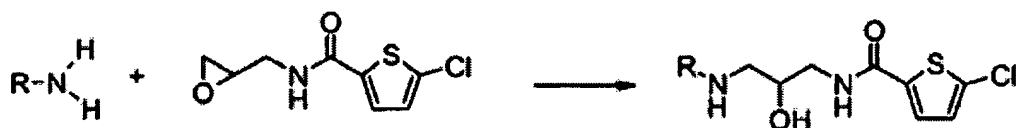


Uma solução gelada de 2,0 g (9,92 mmols) de N-alil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida em 10 ml de diclorometano é adicionada com ácido meta-cloroperbenzoico (3,83 g, a aproximadamente 60 %). A mistura é agitada durante a noite, nesse caso, aquecimento à temperatura ambiente e em seguida, lavagem com 10 % de solução de hidrogenossulfato de sódio (três

vezes). A fase orgânica é lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (duas vezes) e com solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada. O produto é purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (ciclo-hexano/éster acético 1:1).

- 5 Rendimento: 837 mg (39 % da teoria);
 MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 253 ($\text{M}+\text{NH}_4$, 100), 218 ($\text{M}+\text{H}$, 80);
 HPLC (método 1): rt (%) = 3,696 min (cerca de 80).

Método geral para a preparação de derivados de N-(3-amino-2-hidroxi-
 5-cloro-2-tiofenocarboxamida com base na 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-
 10 tiofenocarboxamida



- A uma solução de derivado de amina ou anilina primário (1,5 a 2,5 eq.) em 1,4-dioxano, misturas de 1,4-dioxano-água ou etanol, misturas de etanol-água (cerca de 0,3 a 1,0 mol/l) acrescenta-se à temperatura ambiente ou a temperaturas de até 80°C, 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-
 15 tiofenocarboxamida (1,0 eq) em porções. A mistura é agitada por 2 a 6 horas, antes de ser concentrada. O produto pode ser isolado da mistura de reação através de cromatografia em sílica-gel (misturas de ciclo-hexano-éster acético, misturas de diclorometano-metanol ou misturas de diclorometano-metanol-trietilamina).

- 20 De maneira análoga foram preparados:

Exemplo 22

N-[3-(benzilamino)-2-hidroxi-
 5-cloro-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 325 ($\text{M}+\text{H}$, 100);
 HPLC (método 1): rt (%) = 3,87 min (97,9).

- 25 Exemplo 23

5-cloro-N-[3-(3-cianoanilino)-2-hidroxi-
 2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 336 ($\text{M}+\text{H}$, 100);
 HPLC (método 2): rt (%) = 4,04 min (100).

Exemplo 24

5-cloro-N-[3-(4-cianoanilino)-2-hidroxiopropil]-2-tiofenocarboxamida

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

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

Exemplo 255 5-cloro-N-{3-[4-(cianometil)anilino]-2-hidroxiopropil}-2-tiofenocarboxamida

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

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

Exemplo 2610 5-cloro-N-{3-[3-(cianometil)anilino]-2-hidroxiopropil}-2-tiofenocarboxamida

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

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

Exemplo 58terc-butil-4-[(3-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-hidroxiopropil]amino]-benzilcarbamato15 Partindo de *terc*-butil-4-aminobenzilcarbamato (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):

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

HPLC (método 1): rt (%) = 4,08 (100).

20 Exemplo 59terc-butil-4-[(3-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-hidroxiopropil]amino]-fenilcarbamatoPartindo de N-*terc*-butiloxicarbonil-1,4-fenilenodiamina:

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

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

Exemplo 60terc-butil-2-hidróxi-3-[[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino]propil-carbamatoPartindo de 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):30 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (método 1): rt (%) = 3,57 (97).

Exemplo 61

5-cloro-N-(3-([3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxi-
propil)-2-tiofenocarboxamida

800 mg (3,8 mmols) de 4-(4-amino-2-fluorfenil)-3-morfolinona e
700 mg (3,22 mmols) de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofenocarboxamida em
15 ml de etanol e 1 ml de água são aquecidos por 6 horas ao refluxo. Evapo-
ra-se no vácuo, aspira-se dos cristais precipitados após tratar com éster acé-
tico e por cromatografia da lixívia-mãe obtêm-se 276 mg (17 % da teoria) do
composto alvo.

R_f (éster acético): 0,25.

10 Exemplo 62

(N-(3-anilino-2-hidroxi-3-([3-oxo-4-morfolinil]fenil]amino)-2-
propil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

Partindo de anilina:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 311 ([M+H]⁺, 100), amostra de Cl;

HPLC (método 3): rt (%) = 3,79 (100).

15 Exemplo 63

5-cloro-N-(2-hidróxi-3-([3-oxo-4-morfolinil]fenil]amino)-2-
propil)-2-tiofenocarboxamida

Partindo de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona:

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

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

Exemplo 64

N-[3-({4-[acetil(ciclopropil)amino]fenil}amino)-2-hidroxi-
propil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

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

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

HPLC (método 3): rt (%) = 3,77 (100).

Exemplo 65

N-[3-({4-[acetil(metil)amino]fenil}amino)-2-hidroxi-
propil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

30 Partindo de N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida:

MS (ESI): m/z (%) = 382 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,31 min.

Exemplo 66

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

Partindo de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (Bouchet e outros; J.

5 Chem. Soc. Perkin Trans. 2; 1974; 449):

MS (ESI): m/z (%) = 378 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,55 min.

Exemplo 67

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

10 hidroxipropil)amino]fenil}-L-prolinato

MS (ESI): m/z (%) = 480 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,40 min.

Exemplo 68

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

15 piperidincarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 2,39 min.

Exemplo 69

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

20 piperidincarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 2,43 min.

Exemplo 70

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

25 carboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 2,43 min.

Exemplo 71

1-{4-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]fenil}-L-

30 prolinamida

MS (ESI): m/z (%) = 423 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 2,51 min.

Exemplo 72

5-cloro-N-[2-hidróxi-3-({4-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H⁺, 100);

5 HPLC (método 4): rt = 2,43 min.

Exemplo 73

5-cloro-N-[2-hidróxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H⁺, 100);

10 HPLC (método 4): rt = 2,49 min.

Exemplo 74

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

MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H⁺, 100);

15 HPLC (método 4): rt = 3,02 min.

Exemplo 75

5-cloro-N-[2-hidróxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H⁺, 100);

20 HPLC (método 4): rt = 2,48 min.

Exemplo 76

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

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H⁺, 100);

25 HPLC (método 5): rt = 1,74 min.

Exemplo 77

5-cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H⁺, 100);

30 HPLC (método 4): rt = 3,30 min.

Exemplo 78

5-cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-

(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,50 min.

Exemplo 795 5-cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 444 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,26 min.

Exemplo 8010 5-cloro-N-(2-hidróxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]-amino}propil)-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,37 min.

Exemplo 8115 5-cloro-N-(2-hidróxi-3-{[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 2,86 min.

Exemplo 8220 5-cloro-N-(3-{[3-(3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 3,10 min.

Exemplo 8325 5-cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 2,49 min.

Exemplo 8430 5-cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamidaMS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): $t_r = 3,39$ min.

Exemplo 85

5-cloro-N-(3-([3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxiopropil)-2-tiofenocarboxamida

5 MS (ESI): m/z (%) = 438 ($M+H^+$, 100);
HPLC (método 4): $t_r = 2,84$ min.

Exemplo 86

N-(3-([3-(aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

10 MS (ESI): m/z (%) = 439 ($M+H^+$, 100);
HPLC (método 4): $t_r = 2,32$ min.

Exemplo 87

5-cloro-N-(2-hidróxi-3-([3-metóxi-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-2-tiofenocarboxamida

15 MS (ESI): m/z (%) = 426 ($M+H^+$, 100);
HPLC (método 4): $t_r = 2,32$ min.

Exemplo 88

N-(3-([3-acetil-4-(4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

20 MS (ESI): m/z (%) = 438 ($M+H^+$, 100);
HPLC (método 4): $t_r = 2,46$ min.

Exemplo 89

N-(3-([3-(amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxiopropil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

25 MS (ESI): m/z (%) = 425 ($M+H^+$, 100);
HPLC (método 4): $t_r = 2,45$ min.

Exemplo 90

5-cloro-N-(3-([3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxiopropil)-2-tiofenocarboxamida

30 MS (ESI): m/z (%) = 458 ($M+H^+$, 100);
HPLC (método 4): $t_r = 3,44$ min.

Exemplo 91

5-cloro-N-(3-[[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 3,48 min.

5 Exemplo 91a

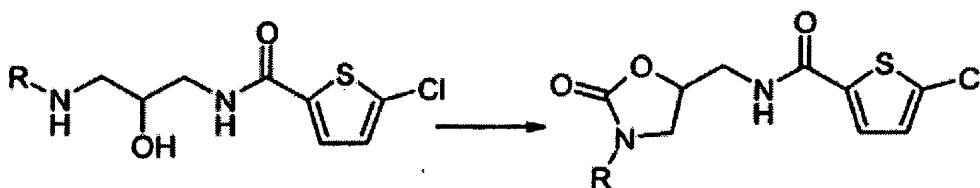
5-cloro-N-[2-hidróxi-3-({4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}amino)-2-tiofenocarboxamida

Partindo de 4-(4-amino-benzil)-3-morfolinona (Surrey e outros; J. Amer. Chem. Soc., 77; 1955; 633):

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

HPLC (método 4): rt = 2,66 min.

Método geral para a preparação de derivados de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida partindo de derivados de N-(3-amino-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamida substituídos



15 A uma solução de derivado de N-(3-amino-2-hidroxi-2-tiofenocarboxamida substituído (1,0 eq.) em THF absoluto (cerca de 0,1 mol/l) acrescenta-se carbodi-imidazol (1,2 até 1,8 eq.) ou um equivalente de fosgênio comparável, à temperatura ambiente. A mistura é agitada à temperatura ambiente ou eventualmente à temperatura elevada (até 70°C)

20 por 2 a 18 horas, antes de ser concentrada no vácuo. O produto pode ser purificado por cromatografia em sílica-gel (misturas de diclorometano-metanol ou misturas de ciclo-hexano-éster acético).

De maneira análoga foram preparados:

Exemplo 27

25 N-[(3-benzil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 372 ($M+Na$, 100), 351 ($M+H$, 45)

HPLC (método 1): rt (%) = 4,33 min (100).

Exemplo 28

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

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100)

HPLC (método 2): rt (%) = 4,13 min (100).

5 Exemplo 29

5-cloro-N-([3-[4-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 4,12 min.

10 Exemplo 30

5-cloro-N-([3-[3-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H⁺, 100);

HPLC (método 4): rt = 4,17 min.

15 Exemplo 92

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

Partindo do exemplo 58:

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

20 HPLC (método 1): rt (%) = 4,51 (98,5)

Exemplo 93

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

Partindo do exemplo 59:

25 MS (ESI): m/z (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

HPLC (método 1): rt (%) = 4,41 (100)

Exemplo 94

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

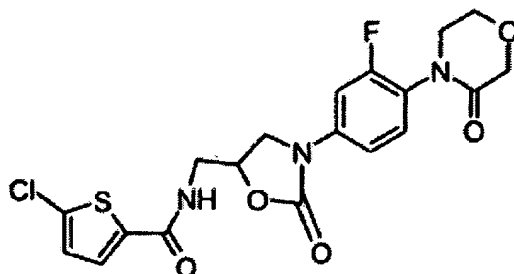
30 Partindo do exemplo 60:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);

HPLC (método 3): rt (%) = 3,97 (100).

Exemplo 95

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



260 mg (0,608 mmol) de 5-cloro-N-(3-([3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxiopropil)-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 61), 197 mg (1,22 mmol) de carbonilimidazol e 7 mg de dimetilaminopiridina são fervidos em 20 ml de dioxano por 5 horas ao refluxo. Em seguida, acrescentam-se 20 ml de acetonitrila e agita-se em um recipiente fechado em um forno de micro-ondas por 30 minutos a 180°C. A solução é centrifugada e cromatografada em uma coluna RP-HPLC. Obtêm-se 53 mg (19 % da teoria) do composto alvo.

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

Exemplo 96

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

Partindo do exemplo 62:

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

HPLC (método 3): rt (%) = 4,39 (100).

IC₅₀: 2 μ M

Exemplo 97

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

Partindo do exemplo 63:

MS (ESI): m/z (%) = 458 ($[M+Na]^+$, 66), 436 ($[M+H]^+$, 100), amostra de Cl;

tra de Cl;

HPLC (método 3): rt (%) = 3,89 (100).

IC₅₀: 1,4 nM

Exemplo 98

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

Partindo do exemplo 64:

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+Na]⁺, 55), 434 ([M+H]⁺, 100), amostra de Cl;

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

IC₅₀: 50 nM

Exemplo 99

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

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

HPLC (método 4): rt = 3,66 min.

Exemplo 100

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

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

HPLC (método 4): rt = 3,77 min.

Exemplo 101

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

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

HPLC (método 4): rt = 5,13 min.

Exemplo 102

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,51 min.

Exemplo 103

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,67 min.

5 Exemplo 104

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

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

10 HPLC (método 4): rt = 3,44 min.

Exemplo 105

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

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

15 HPLC (método 4): rt = 3,54 min.

Exemplo 106

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

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

20 HPLC (método 5): rt = 2,53 min.

Exemplo 107

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

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

25 HPLC (método 5): rt = 2,32 min.

Exemplo 108

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

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

30 HPLC (método 5): rt = 4,35 min.

Exemplo 109

5-cloro-N-[(3-{4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-

il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 2,98 min.

Exemplo 1105 5-cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 4,63 min.

Exemplo 11110 5-cloro-N-({3-[4-(2-metil-hexa-hidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 2,56 min.

Exemplo 11215 5-cloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 3,64 min.

Exemplo 11320 5-cloro-N-({3-[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 3,41 min.

Exemplo 11425 5-cloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 3,55 min.

Exemplo 11530 5-cloro-N-({3-[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): $t_r = 3,23$ min.

Exemplo 116

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 3,27$ min.

Exemplo 117

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 3,72$ min.

Exemplo 118

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 3,49$ min.

Exemplo 119

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 3,39$ min.

Exemplo 120

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 3,07$ min.

Exemplo 121

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,86$ min.

Exemplo 122

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

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

HPLC (método 4): rt = 3,52 min.

5 Exemplo 123

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

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

HPLC (método 4): rt = 3,16 min.

10 Exemplo 124

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

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

HPLC (método 4): rt = 3,59 min.

15 Exemplo 125

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

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

HPLC (método 4): rt = 3,63 min.

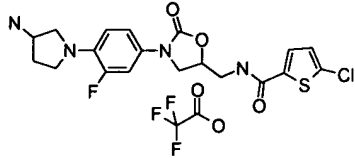
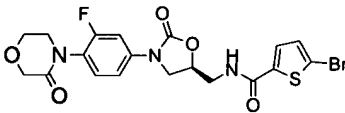
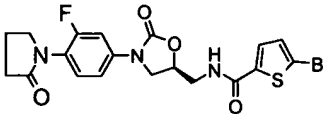
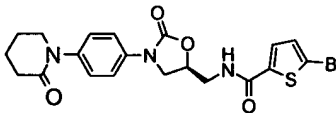
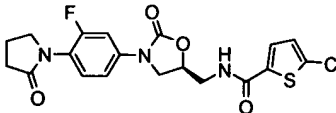
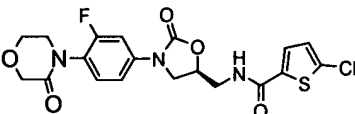
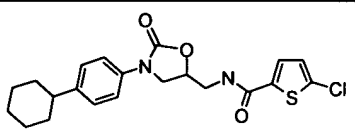
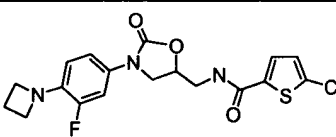
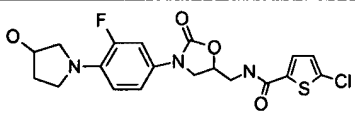
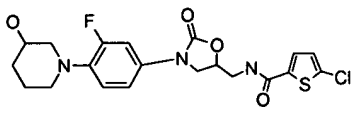
20 Exemplo 125a

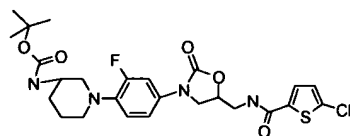
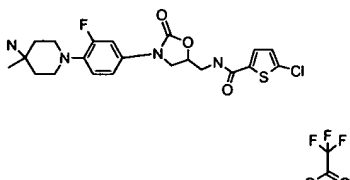
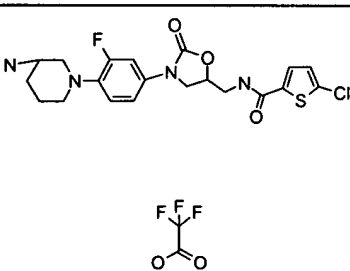
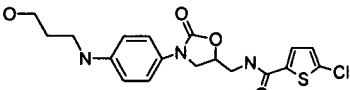
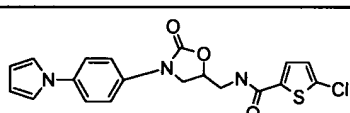
5-cloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 3,25 min.

25 Além disso, os seguintes compostos foram preparados através do processo da abertura de epóxido com uma amina e subsequente ciclização para a oxazolidinona correspondente:

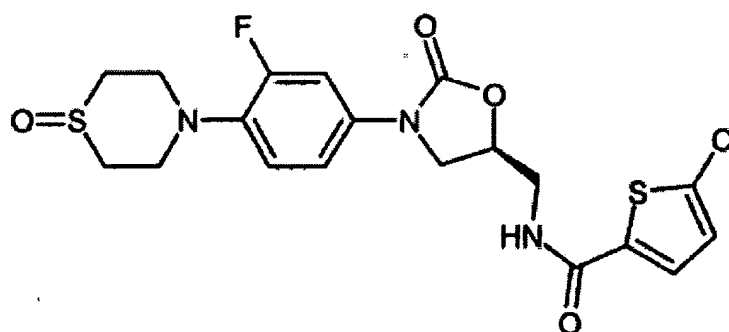
Exemplo nº	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
126		229 decomp.	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062
134	 a partir de 1-(4-aminofenil)piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. e outros; J. Amer. Chem. Soc 1960; 82, 1988).	207	0,48

Exemplo nº	Estrutura	Ponto de fusão [°C]	IC ₅₀ [μM]
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Os seguintes exemplos 14 a 16 são exemplos de execução para o estágio do processo de oxidação facultativo, isto é, que se realiza eventualmente.

Exemplo 14

- 5 5-cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]⁴,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



5-cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) do exemplo 3

em metanol (0,77 ml) é acrescentada a 0°C a uma solução de periodato de sódio (0,05 g, 0,23 mmol) em água (0,54 mol) e agitada por 3 horas a 0°C. Em seguida, acrescenta-se 1 ml de DMF e agita-se por 8 horas à temperatura ambiente. Após adicionar mais 50 mg de periodato de sódio, agita-se novamente durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, adicionam-se 50 ml de água à preparação e aspira-se o produto insolúvel. Após lavar com água e secar, obtêm-se 60 mg (58 % da teoria) de cristais.

Ponto de fusão: 257°C;

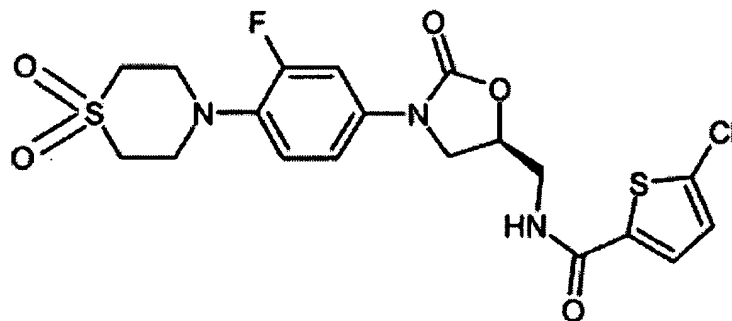
R_f (sílica-gel, tolueno/éster acético 1:1) = 0,54 (produto de partida = 0,46);

valor de IC_{50} = 1,1 μ M;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), amostra de Cl.

Exemplo 15

Preparação de 5-cloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[λ]⁶,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida



5-cloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida do exemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) em 3,32 ml de uma mistura de 1 parte de água e 3 partes de acetona são adicionadas com 80 mg (0,66 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) e 0,1 ml de uma solução de tetróxido de ósmio a 2,5 % em 2-metil-2-propanol. Agita-se durante a noite à temperatura ambiente e acrescentam-se novamente 40 mg de NMO. Depois de agitar por mais uma noite, a preparação é adicionada a 50 ml de água e extraída três vezes com éster acético. Da fase orgânica obtêm-se, após secagem e evaporação, 23 mg e da fase aquosa, após aspiração do sólido insolúvel, 19 mg (ao todo 39 % da teoria) do composto alvo.

Ponto de fusão: 238°C;

R_f (tolueno/éster acético 1:1) = 0,14 (produto de partida = 0,46);

valor de IC_{50} = 210 nM;

MS (DCI): 505 ($M+NH_4$), amostra de Cl.

5 Exemplo 16

N-óxido de 5-cloro-N-([(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida

É obtido tratando 5-cloro-N-([(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida do exemplo 1 com sal de magnésio do ácido monoperoxiftálico.

MS (EDI): 456 ($M+H$, 21 %, amostra de Cl), 439 (100 %).

Os seguintes exemplos 31 a 35 e 140 a 147 referem-se ao estágio do processo de amidinação facultativa, isto é, que se realiza eventualmente.

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

O respectivo derivado de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida (1,0 eq.) é agitado junto com trietilamina (8,0 eq.) por um a dois dias à temperatura ambiente em uma solução saturada de sulfureto de hidrogênio em piridina (cerca de 0,05 – 0,1 mol/l). A mistura de reação é diluída com acetato de etila (EtOAc) e lavada com ácido clorídrico a 2 N. A fase orgânica é secada com $MgSO_4$, filtrada e evaporada no vácuo.

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

O resíduo é dissolvido em metanol (0,01-0,1 mol/l) e, para preparar as amidinas não substituídas, é adicionado com acetato de amônio (3 eq.) e cloreto de amônio (2 eq.). Para preparar os derivados de amidina não substituídos, são acrescentadas aminas primárias ou secundárias (1,5 eq.) e ácido acético (2 eq.) à solução metanólica. Depois de 5-30 horas, o solvente é removido no vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia em uma co-

luna RP8-sílica-gel (água/acetonitrila 9/1-1/1 + 0,1 % de ácido trifluoracético).

De maneira análoga foram preparados:

Exemplo 31:

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,63 min

Exemplo 32:

- 10 5-cloro-N-({3-[3-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 2,61 min

Exemplo 33:

- 15 5-cloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 2,70 min

Exemplo 34:

- 20 5-cloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): rt = 2,82 min

Exemplo 35:

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,60 min

Exemplo 140

- 30 5-cloro-N-({3-[4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,65$ min

Exemplo 141

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,65$ min

Exemplo 142

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,83$ min

Exemplo 143

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,76$ min

Exemplo 144

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,89$ min

Exemplo 145

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,79$ min

Exemplo 146

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

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

HPLC (método 4): $t_r = 2,83$ min

Exemplo 147

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

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

HPLC (método 4): rt = 2,84 min

5 Os seguintes exemplos 148 a 151 referem-se à dissociação de grupos protetores de amino BOC:

Método geral para a dissociação de grupos protetores BOC (terc-butiloxicarbonila):



A uma solução gelada de um composto protegido com *terc*-
 10 butiloxicarbonila (Boc) em clorofórmio ou diclorometano (cerca de 0,1 a 0,3 mol/l) goteja-se ácido trifluoracético aquoso (TFA, cerca de 90 %). Depois de aproximadamente 15 minutos, o resfriamento é removido e a mistura é agitada por cerca de 2-3 horas à temperatura ambiente, antes da solução ser concentrada e secada no alto vácuo. O resíduo é retomado em diclorometano ou diclorometano/metanol e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio ou de hidróxido de sódio a 1 N. A fase orgânica é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre pouco sulfato de magnésio e concentrada. Eventualmente realiza-se uma purificação por cristalização a partir de éter ou misturas de éter/diclorometano.

20 Dos precursores protegidos por Boc correspondentes foram preparados de maneira análoga:

N-([3-4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

Partindo do exemplo 92:

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

HPLC (método 1): rt (%) = 3,68 (98).

IC₅₀: 2,2 µM

Exemplo 149

30 N-([3-4-aminofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

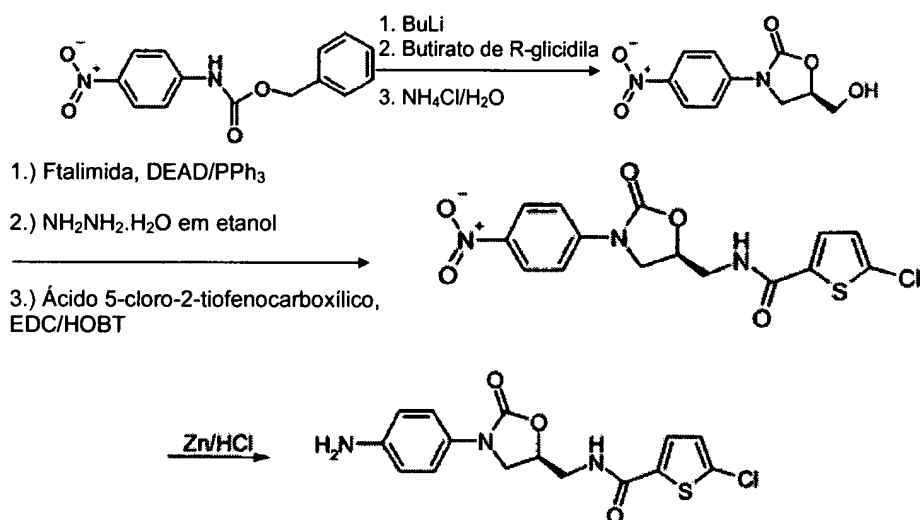
Partindo do exemplo 93:

MS (ESI): $m/z = 352$ ($M+H$, 25):

HPLC (método 1): rt (%) = 3,50 (100).

IC_{50} : 2 μM

- 5 Uma síntese alternativa enantiomérica pura deste composto é apresentada no seguinte esquema (compare também Delalande S.A., DE 2836305, 1979; Chem. Abstr. 90, 186926):



Exemplo 150

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

10

Partindo do exemplo 152:

MS (ES-pos.): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (método 3): rt (%) = 3,56 (97)

IC_{50} : 2 μM

15 Exemplo 151

5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Partindo do exemplo 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 ($M+H$, 100);

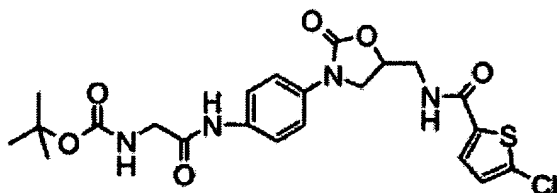
HPLC (método 3): rt (%) = 2,99 (100)

20 IC_{50} : 2 μM

Os seguintes exemplos 152 a 166 referem-se à derivatização do grupo amino de oxazolidinonas substituídas por anilina ou benzilamina com diversos reagentes:

Exemplo 152

5-cloro-N-({3-[4-(N-*terc*-butiloxicarbonil-glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida



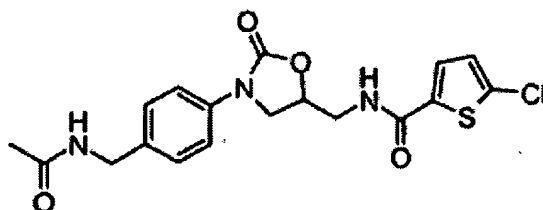
A uma solução de 751 mg (4,3 mmols) de Boc-glicina, 870 mg (6,4 mmols) de HOBT (1-hidróxi-1H-benzotriazol x H₂O), 1790 mg (4,7 mmols) de HBTU [hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio] e 1,41 ml (12,9 mmols) de *N*-metilmorfolina em 15 ml de DMF/CH₂Cl₂ (1:1) são acrescentados a 0°C, a 754 mg (2,1 mmols) de *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 149). A mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente, antes de ser diluída com água. O sólido precipitado é separado por filtração e secado. Rendimento: 894 mg (79,7 % da teoria);

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 526 (M+NH₄, 100);

HPLC (método 3): rt (%) = 4,17 (97).

Exemplo 153

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



Uma mistura de 30 mg (0,082 mmol) de *N*-{[3-(4-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 148) em 1,5 ml de THF absoluto e 1,0 ml de diclorometano absoluto, 0,02 ml de piridina absoluta é adicionada a 0°C com acetanidrido (0,015 ml, 0,164 mmol). A mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente. Depois de adicionar éter e cristalização, obtém-se o produto. Rendimento: 30 mg (87 % da teoria),

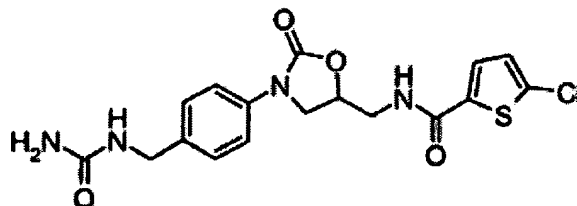
MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (método 1): rt (%) = 3,78 (97)

IC₅₀: 0,6 μ M.

Exemplo 154

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



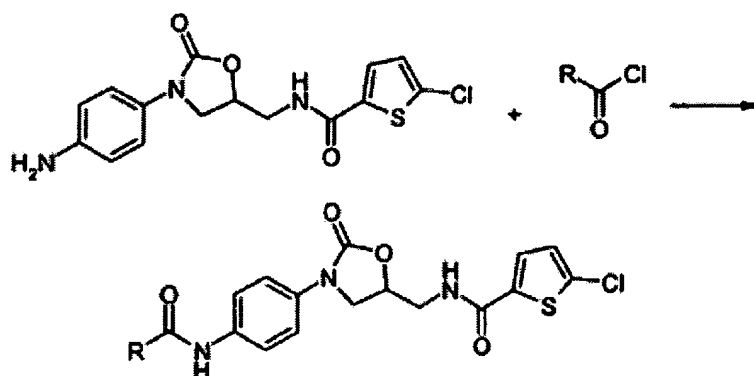
A uma mistura de 30 mg (0,082 mmol) de N-([3-(4-(aminometil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 148) em 1,0 ml de diclorometano goteja-se 0,19 ml (0,82 mmol) de trimetilsililisocianato à temperatura ambiente. Agita-se durante a noite, antes do produto ser obtido por filtração após a adição de éter. Rendimento: 21,1 mg (52 % da teoria),

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

HPLC (método 1): rt (%) = 3,67 (83)

15 IC₅₀: 1,3 μ M.

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



Ao cloreto de ácido correspondente (2,5 eq.) é gotejada uma solução aproximadamente a 0,1 molar de N-([3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 149) (1,0 eq.) em diclorometano/piridina absoluto (19:1) sob argônio. A mistura é agitada

durante a noite, antes de adicionar com cerca de 5 eq. de PS-Trisamina (Argonaut Technologies) e 2 ml de diclorometano absoluto. Depois de agitar levemente por 1 hora, é filtrado e o filtrado é concentrado. Eventualmente realiza-se uma purificação do produto por RP-HPLC preparativa.

5 De maneira análoga foram preparados:

Exemplo 155

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

LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);

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

IC₅₀: 1,2 µM.

Exemplo 156

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

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

LC-MS (método 6): rt (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 1.3 µM

Exemplo 157

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

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

LC-MS (método 6): rt (%) = 3.39 (100).

IC₅₀: 0.73 µM

Exemplo 158

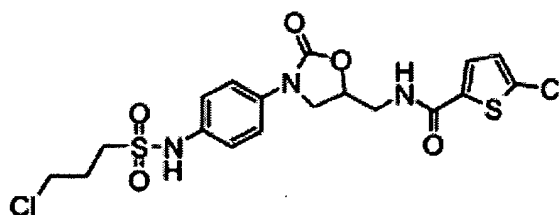
25 *N-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida*

LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).

IC₅₀: 0.46 µM

Exemplo 159

30 *5-cloro-N-{[3-(4-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida*



A uma solução gelada de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloreto de ácido 3-cloro-1-propanossulfônico e 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina em 3,5 ml de diclorometano absoluto, são acrescentados 35 mg (0,1 mmol) de *N*-

5 tiofenocarboxamida (do exemplo 149). Depois de 30 minutos, o resfriamento é removido e a mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente, antes de acrescentar 150 mg (cerca de 5,5 eq.) de PS-Trisamina (Argonaut Technologies) e 0,5 ml de diclorometano. A suspensão é levemente agitada por 2 horas, filtrada (a resina é lavada posteriormente com diclorometano/metanol) e o filtrado concentrado. O produto é purificado por RP-HPLC preparativa. Rendimento: 19,6 mg (40 % da teoria),

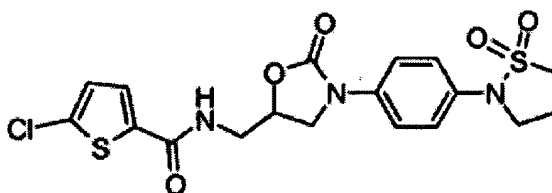
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (método 5): rt (%) = 3,82 (91).

IC₅₀: 1,7 μ M.

15 Exemplo 160

5-cloro-*N*-([3-[4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida



Uma mistura de 13,5 mg (0,027 mmol) de 5-cloro-*N*-([3-(4-[(3-cloropropil)sulfonyl]amino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 159) e 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato de potássio em 0,2 ml de DMF é aquecida por 2 horas a 100°C. Depois de resfriar, dilui-se com diclorometano e lava-se com água. A fase orgânica é secada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de camada fina preparativa (sílica-gel, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimento: 1,8

mg (14,4 % da teoria).

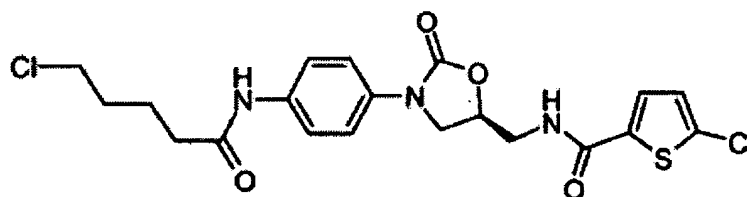
MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100),

LC-MS (método 4): rt (%) = 3,81 (90).

IC₅₀: 0,14 µM.

5 Exemplo 161

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

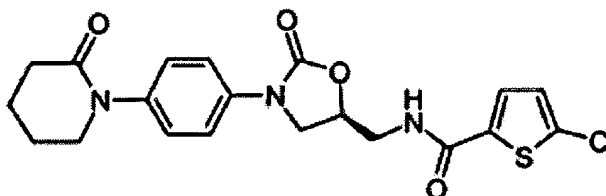


0,5 g (1,29 mmol) de N-(((5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 149) é dissolvido em 27 ml de tetra-hidrofurano e adicionado com 0,2 g (1,29 mmol) de cloreto de ácido 5-clorovalérico bem como 0,395 ml (2,83 mmols) de trietilamina. A preparação é evaporada no vácuo e cromatografada em sílica-gel com um gradiente de tolueno/éster acético = 1:1 -> éster acético. Obtêm-se 315 mg (52 % da teoria) de um sólido.

15 Ponto de fusão: 211°C.

Exemplo 162

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



Com condições inertes, acrescentam-se a 5 ml de DMSO, 30 mg de NaH a 60 % em óleo de parafina e aquece-se por 30 minutos a 75°C até terminar o desprendimento de gás. Em seguida, acrescenta-se por gotejamento uma solução de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (do exemplo 161) em 5 ml de cloreto de metileno e agi-

ta-se durante a noite à temperatura ambiente. A reação é interrompida e a mistura é colocada em 100 ml de água e extraída com éster acético. A fase orgânica evaporada é cromatografada em uma coluna RP-8 e eluída com acetonitrila/água. Obtêm-se 20 mg (7,5 % da teoria) do composto alvo.

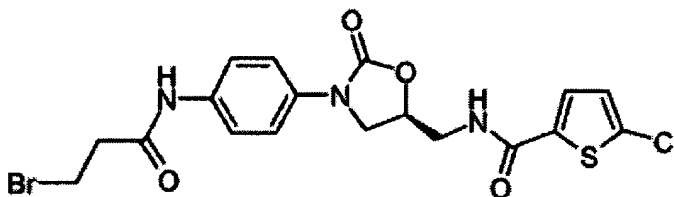
5 Ponto de fusão: 205°C;

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

IC₅₀: 2.8 nM

10 Exemplo 163

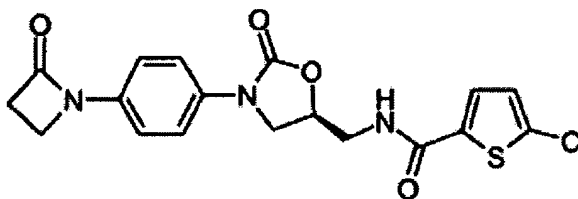
5-cloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



É obtida de maneira análoga do exemplo 149.

Exemplo 164

15 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida



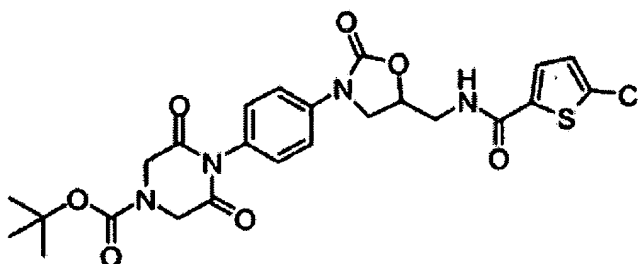
É obtida de maneira análoga através de ciclização do composto bromopropionila de cadeia aberta do exemplo 163 por meio de NaH/DMSO.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ([M+H]⁺, 100), amostra de Cl.

20 IC₅₀: 380 nM.

Exemplo 165

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



A uma solução de 199 mg (0,85 mmol) de ácido Boc-
iminodiacético, 300 mg (2,2 mmols) de HOBT, 0,66 ml (6 mmols) de *N*-
metilmorfolina e 647 mg (1,7 mmol) de HBTU são acrescentados 300 mg
(0,85 mmol) de *N*-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-5-cloro-
2-tiofeno-carboxamida em 6 ml de uma mistura de DMF e diclorometano
5 (1:1). A mistura é agitada durante a noite, antes de, após diluir com dicloro-
metano, seja lavado com água, solução saturada de cloreto de amônio, so-
lução saturada de bicarbonato de sódio, água e solução saturada de cloreto
de sódio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e concentra-
da. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica-gel (diclorome-
10 tano/metanol 98:2). Rendimento: 134 mg (29 % da teoria);

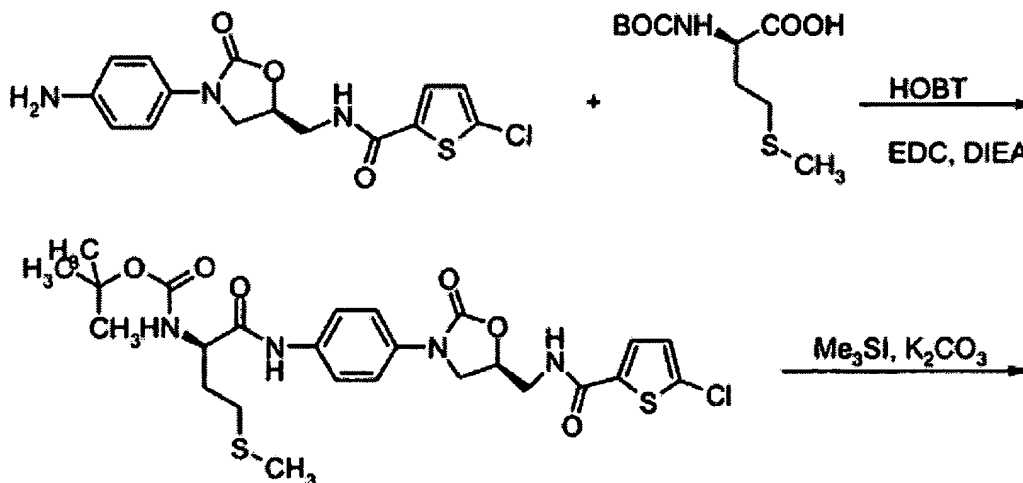
MS (ESI): m/z (%) = 571 ($M+Na$, 82), 493 (100);

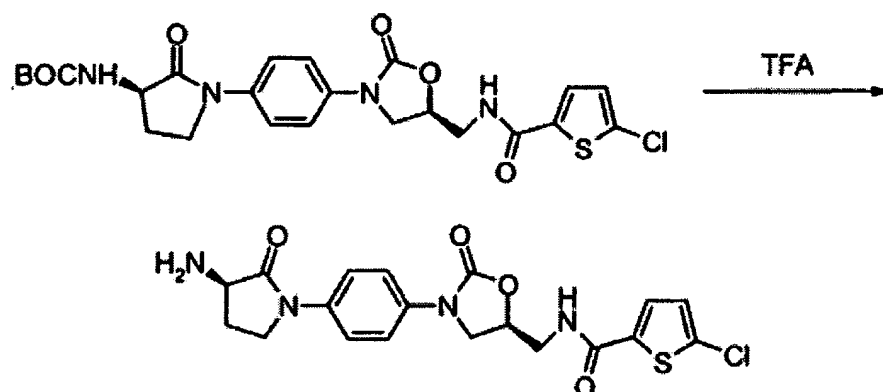
HPLC (método 3): rt (%) = 4,39 (90).

IC_{50} : 2 μM

15 Exemplo 166

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





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

429 mg (1,72 mmol) de N-BOC-D-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de N-[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil-5-cloro-2-tiofenocarboxamida e 527 mg (3,44 mmol) de hidrato de HOBT são dissolvidos em 35 ml de DMF, adicionados com 660 mg (3,441 mmol) de cloridrato de EDCI e em seguida, às gotas, com 689 mg (5,334 mmol) de N-etil-diisopropilamina. Agita-se por 2 dias à temperatura ambiente. A suspensão obtida é aspirada e o resíduo é lavado com DMF. Os filtrados combinados são adicionados com um pouco de sílica-gel, evaporados no vácuo e cromatografados em sílica-gel com um gradiente de tolueno -> T10EE7. Obtêm-se 170 mg (17 % da teoria) do composto alvo com um ponto de fusão de 183°C.

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

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

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

170 mg (0,292 mmol) de N2-(terc-butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-D-metioninamida são dissolvidos em 2 ml de DMSO e adicionados com 178,5 mg (0,875 mmol) de iodeto de trimetilsulfônio, bem como 60,4 mg (0,437

mmol) de carbonato de potássio e agitados a 80°C por 3,5 horas. Em seguida, evapora-se no alto vácuo e lava-se o resíduo com etanol. Remanescem 99 mg do composto alvo.

RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 3H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 7,15 (1H, tiofeno), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, parte de um sistema AB, 2H), 7,65 (d, parte de um sistema AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s largo, 1H).

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

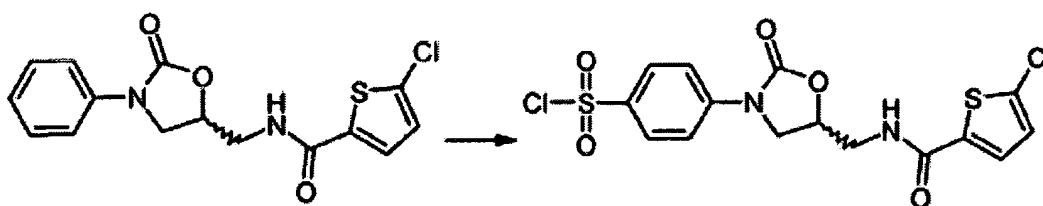
97 mg (0,181 mmol) de (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butila são suspensos em 4 ml de cloreto de metileno, é acrescentado 1,5 ml de ácido trifluoracético e agitado por 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida, evapora-se no vácuo e purifica-se em uma RP-HPLC (gradiente de acetonitrila/água/0,1 % de TFA). Após a evaporação da respectiva fração, obtêm-se 29 mg (37 % da teoria) do composto alvo com um ponto de fusão de 241°C (decomposição).

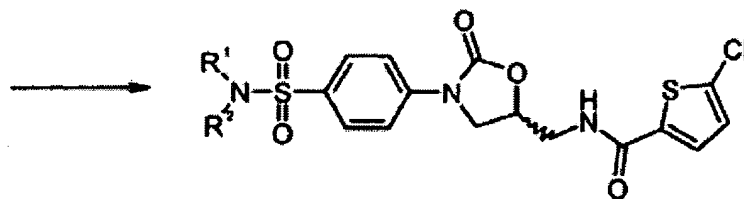
R_f (SiO₂, EtOH/TEA=17:1) 0,19.

RMN-¹H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,92-2,2 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 1H, parcialmente coberto por pico de DMSO), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,58 (d, parte de um sistema AB, 2H), 7,7 (d, parte de um sistema AB, 2H), 7,68 (d, 1H, tiofeno), 8,4 (s largo, 3H, NH₃), 8,9 (t, 1H, NHCO).

Os seguintes exemplos 167 a 170 referem-se à introdução de grupos sulfonamida em oxazolidinonas substituídas por fenila:

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





Sob argônio a 5°C acrescenta-se 5-cloro-*N*-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida ao ácido clorossulfônico (12 eq.). A mistura de reação é agitada por 2 horas à temperatura ambiente e em seguida, colocada em água gelada. O precipitado separado é filtrado, lavado com água e secado.

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

De maneira análoga foram preparados:

Exemplo 167

5-cloro-*N*-[(2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC₅₀: 0.5 μ M

Exemplo 168

5-cloro-*N*-[(3-[4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

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

HPLC (método 2): rt (%) = 3.3 (100).

Exemplo 169

5-cloro-*N*-[(2-oxo-3-[4-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida

MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+F]^+$, 100), amostra de Cl;

HPLC (método 2): rt (%) = 4.4 (100).

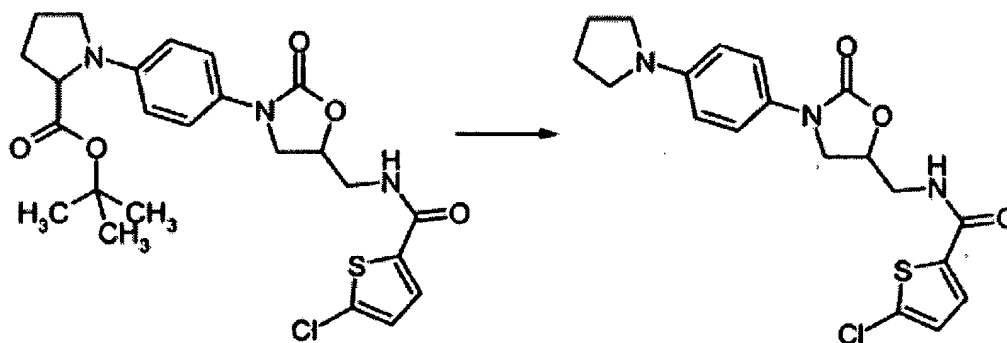
Exemplo 170

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

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 500 ($[M+F]^+$, 100), amostra de Cl;
HPLC (método 3): rt (%) = 3.9 (100).

Exemplo 171

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



- 10 780 mg (1,54 mmol) de terc-butil-1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-L-prolinato são dissolvidos em 6 ml de diclorometano e 9 ml de ácido trifluoracético e a mistura é agitada por dois dias a 40°C. Depois, a mistura de reação é concentrada e misturada com éter e soda cáustica a 2 N. A fase aquosa é concentrada e
- 15 misturada com éter e ácido clorídrico a 2 N. A fase orgânica dessa extração é secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel (CH_2Cl_2 /EtOH/solução de NH_3 aquosa concentrada = 100/1/0,1 a 20/1/0,1).

São obtidos 280 mg (40 % da teoria) do produto.

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 406 ($M+H$, 100);
HPLC (método 4): rt = 3,81 min.

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

- 25 [1] coluna: Kromasil C18, temperatura L-R: 30°C, vazão = 0,75

mlmin⁻¹, eluente: A = HClO₄ 0,01 M, B = CH₃CN, gradiente: -> 0,5 min 98% de A -> 4,5 min 10% de A -> 6,5 min 10 % de A

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

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

[4] coluna: Symmetry C18 2,1x150 mm, forno da coluna: 50°C, vazão = 0,6 mlmin⁻¹, eluente: A = 0,6 g de HCl a 30 %/l água, B = CH₃CN, gradiente: 0,0 min 90% de A -> 4,0 min 10% de A -> 9 min 10% de A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Coluna Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, temperatura: 40°C, vazão = 0,5 mlmin⁻¹, eluente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluente B = água + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10% de A -> 4 min, 90% de A -> 6 min 90 % de A

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

coluna Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, temperatura: 40°C, vazão = 0,5 mlmin⁻¹, eluente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluente B = água + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10% de A -> 4 min, 90% de A -> 6 min 90 % de A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

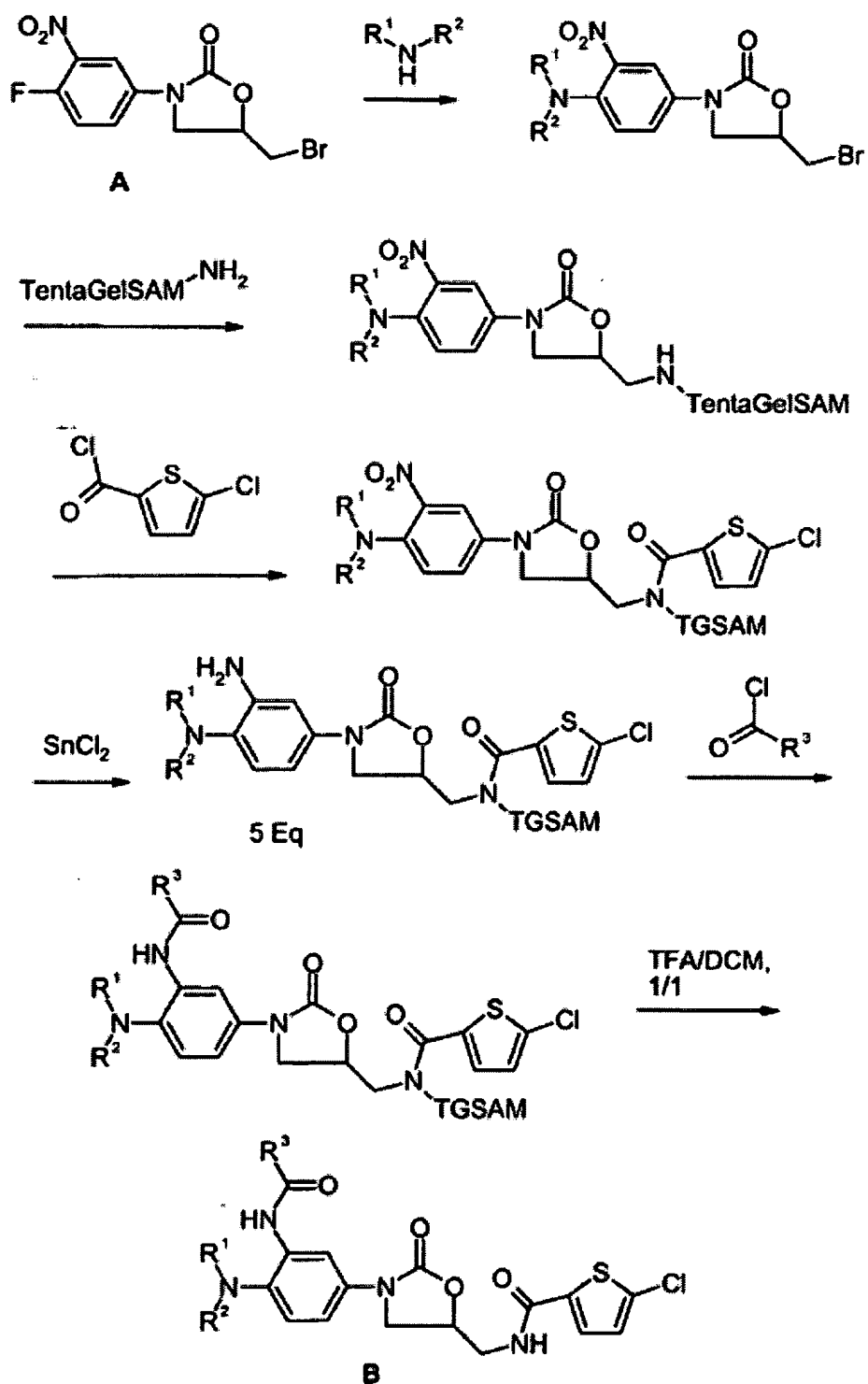
coluna Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, temperatura: 40°C, vazão = 0,5 mlmin⁻¹, eluente A = CH₃CN + 0,1 % de ácido fórmico, eluente B = água + 0,1 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 5% de A -> 1 min, 5% de A -> 5 min 90% de A -> 6 min 90 % de A

Método geral para a preparação de oxazolidinonas da fórmula geral B através da síntese assistida pela fase sólida

Reações com vários produtos ligados com resina realizaram-se em um jogo de recipientes de reação separados.

5-(bromometil)-3-(4-flúor-3-nitrofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona A
(preparada a partir de epibromo-hidrina e 4-flúor-3-nitrofenilisocianato com

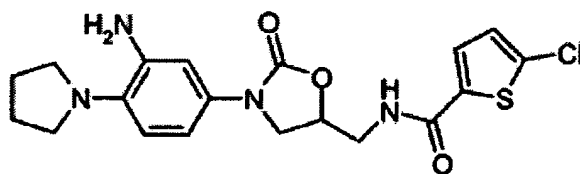
LiBr/Bu₃PO em xileno de maneira análoga à US 4128654, exemplo 2) (1,20 g, 3,75 mmols) e etildi-isopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmols) foram dissolvidos em DMSO (70 ml), adicionados com uma amina secundária (1,1 eq., componente amina 1) e reagidos a 55°C por 5 horas. A esta solução foi
5 acrescentada resina TantaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) e reagida por 48 horas a 75°C. A resina foi filtrada e lavada repetidas vezes com metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) e éter dietílico e secada. A resina (5,00 g) foi suspensa em diclorometano (80 ml), adicionada com DIEA (10 eq) e cloreto de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico [pre-
10 parado reagindo ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (5 eq.) e 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 eq.) em DCM (20 ml) à temperatura ambiente por 15 minutos] e reagida por 5 horas à temperatura ambiente. A resina obtida foi filtrada e lavada repetidas vezes com MeOH, DCM e éter dietílico e
secada. Em seguida, a resina foi suspensa em DMF/água (v/v 9:2, 80 ml),
15 adicionada com SnCl₂*2H₂O (5 eq.) e reagida por 18 horas à temperatura ambiente. A resina foi novamente lavada repetidas vezes com MeOH, DMF, água, MeOH, DCM e éter dietílico e secada. Essa resina foi suspensa em DCM, adicionada com DIEA (10 eq.) e a 0°C com um cloreto de ácido (5 eq. de derivado de ácido 1) e reagida à temperatura ambiente durante a noite.
20 Antes da reação os ácidos carboxílicos foram convertidos através da reação com 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 eq., em relação ao ácido carboxílico) em DCM à temperatura ambiente por 15 minutos para formar os cloretos de ácido correspondentes. A resina foi lavada repetidas vezes com DMF, água, DMF, MeOH, DCM e éter dietílico e secada. No caso do uso de
25 aminoácidos protegidos com Fmoc como derivado de ácido 1, o grupo protetor Fmoc foi dissociado no último estágio através da reação com piperidina/DMF (v/v, 1/4) por 15 minutos à temperatura ambiente e a resina foi lavada com DMF, MeOH, DCM e éter dietílico e secada. Em seguida, os produtos foram dissociados da fase sólida com ácido trifluoracético (TFA)/DCM (v/v,
30 1/1), a resina foi filtrada e as soluções de reação foram evaporadas. Os produtos brutos foram filtrados através de sílica-gel (DCM/MeOH, 9:1) e evaporados para obter um sal de produtos B.



Compostos preparados através da síntese assistida pela fase sólida:

Exemplo 172

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

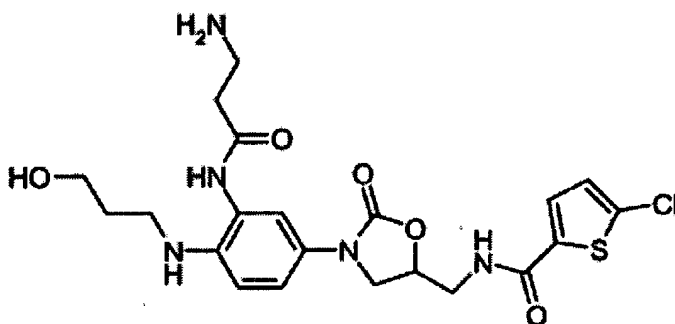


De maneira análoga à prescrição geral de trabalho para a preparação dos derivados B, 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM foi reagida com pirrolidina como derivado de amina 1. A anilina obtida após a redução com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foi dissociada da fase sólida sem outro estágio de acilação e evaporada. O produto bruto foi dividido entre o acetato de etila e a solução de NaHCO_3 , a fase orgânica foi dessalinizada com NaCl e evaporada à secura. Este produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida a vácuo em sílica-gel (diclorometano/acetato de etila, 3:1 – 1:2).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

Exemplo 173

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



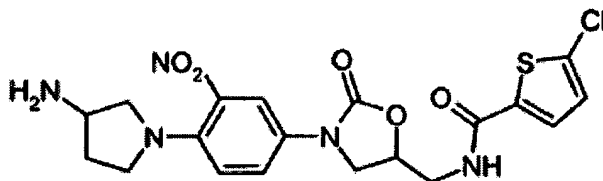
De maneira análoga à prescrição geral de trabalho para a preparação dos derivados B, 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM foram reagidos com azetidina como derivado de amina 1 e fmoc-β-alanina como derivado de ácido 1. O produto bruto obtido após a desintegração foi agitado à temperatura ambiente por 48 horas em metanol e evaporado à secura. Esse produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa com um gradiente de água/TFA/acetonitrila.

RMN¹H (400 MHz, CD_3OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2

H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

Exemplo 174

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



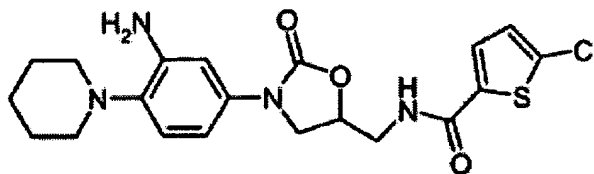
De maneira análoga à prescrição geral de trabalho para a preparação dos derivados B, 130 mg (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM foram reagidos com 3-pirrolidinilcarbamato de terc-butila como derivado de amina

10 1. O derivado de nitrobenzeno obtido após a acilação com ácido 5-clorotiofenocarboxílico foi desintegrado da fase sólida e evaporado. Esse produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa com um gradiente de água/TFA/acetonitrila.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): 2,07-2,17, m, 1 H; 2,39-2,49, m, 1 H; 3,21-3,40, m, 2 H; 3,45, dd, 1 H; 3,50–3,60, m, 1 H; 3,67, dd, 1 H; 3,76, dd, 1 H; 3,88–4,00, m, 2 H; 4,14 – 4,21, t, 1 H; 4,85 – 4,95, m, 1 H; 7,01, d, 1 H; 7,11, d, 1 H; 7,52, d, 1 H; 7,66, dd, 1 H; 7,93, d, 1 H.

Exemplo 175

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



De maneira análoga à prescrição geral de trabalho para a preparação dos derivados B, 130 mg (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM foram reagidos com piperidina como derivado de amina 1. A anilina obtida após a redução foi desintegrada da fase sólida sem outro estágio de acilação e e-

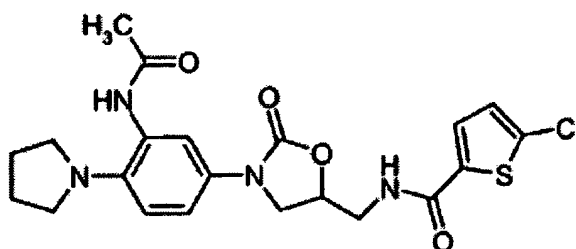
25 vaporada. Esse produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa com

um gradiente de água/TFA/acetonitrila.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

5 Exemplo 176

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

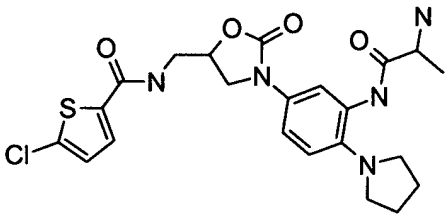
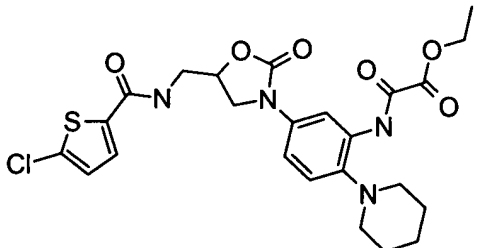
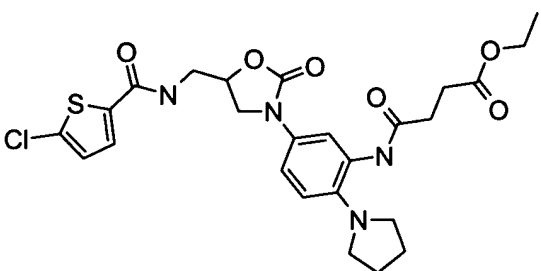
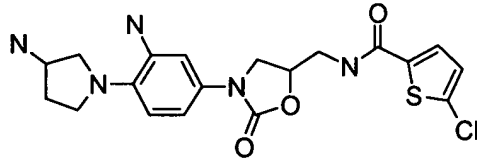
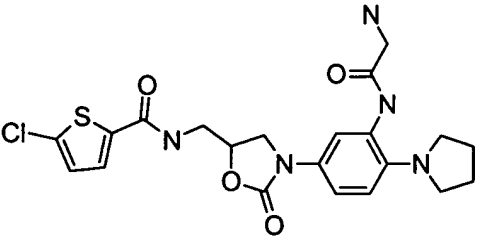
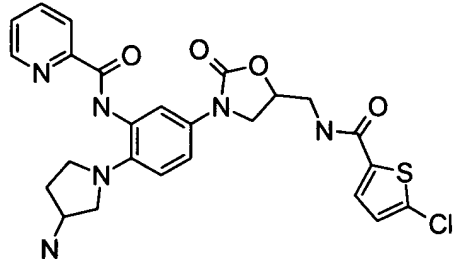


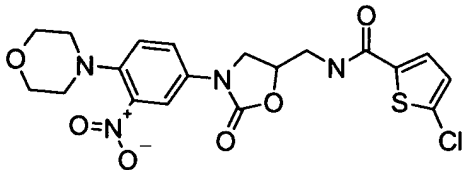
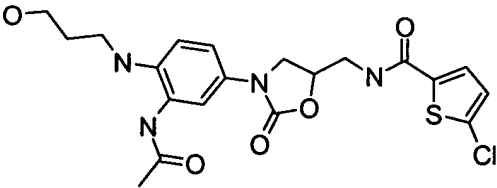
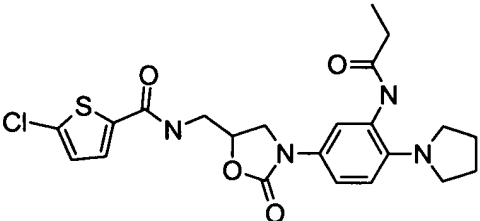
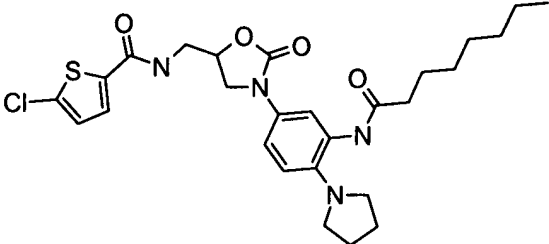
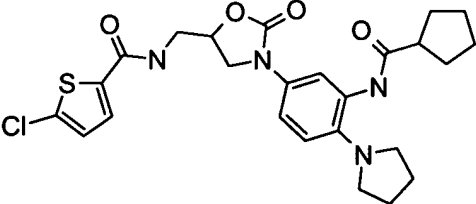
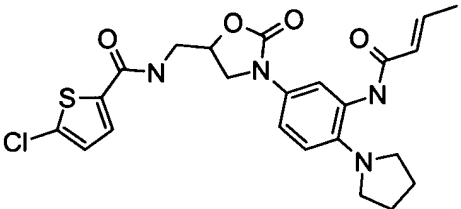
De maneira análoga à prescrição geral de trabalho para a preparação dos derivados B, 130 mg (32,5 μmols) de resina TentaGel SAM foram reagidos com pirrolidina como derivado de amina 1 e cloreto de acetila como derivado de ácido 1. O produto bruto foi dividido entre acetato de etila e solução de NaHCO₃, a fase orgânica foi dessalinizada com NaCl, decantada e evaporada à secura. Esse produto bruto foi purificado por cromatografia rápida a vácuo em sílica-gel (diclorometano/acetato de etila, 1:1-0,1).

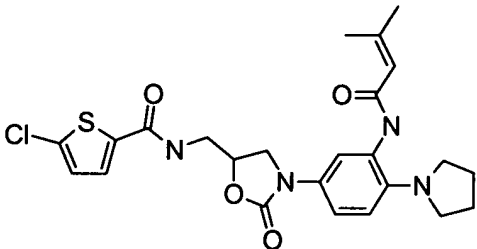
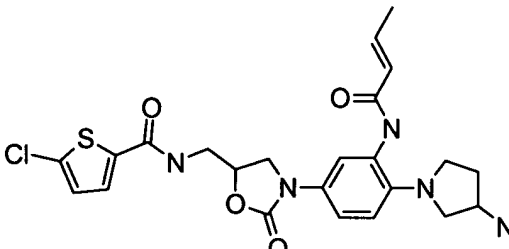
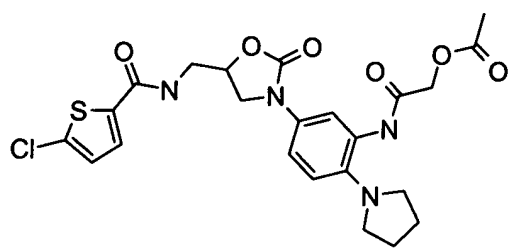
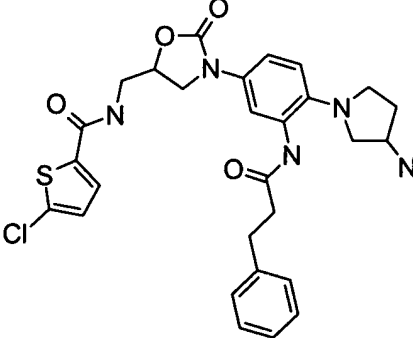
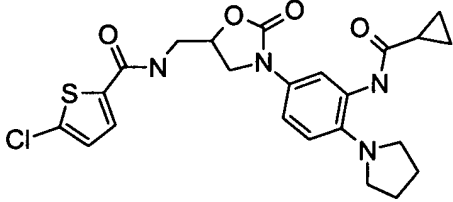
RMN-¹H (400 MHz, CD₃OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20–3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

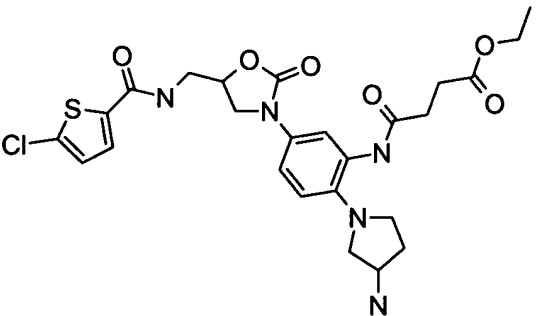
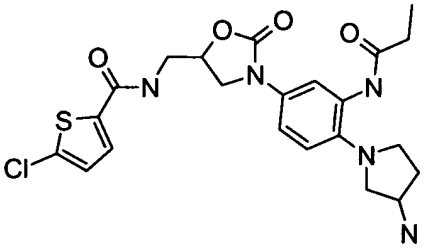
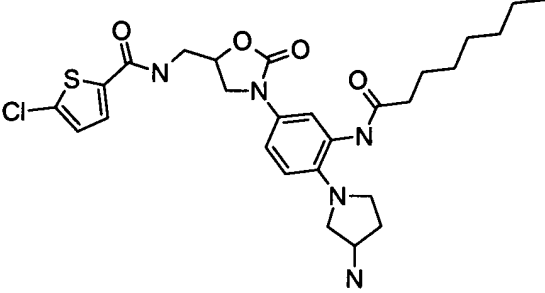
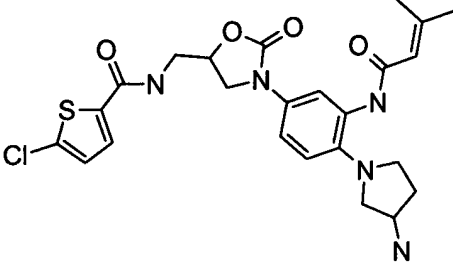
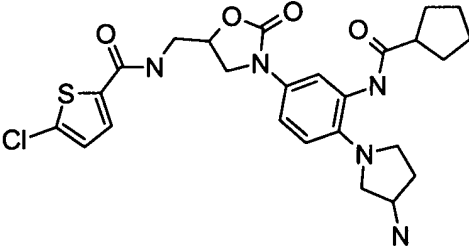
De maneira análoga à prescrição geral de trabalho, foram preparados os seguintes compostos.

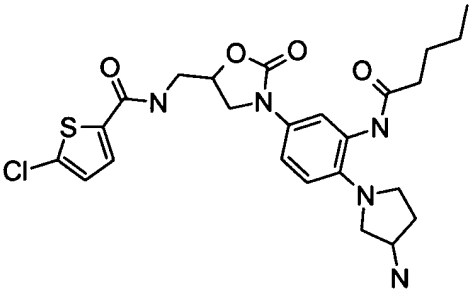
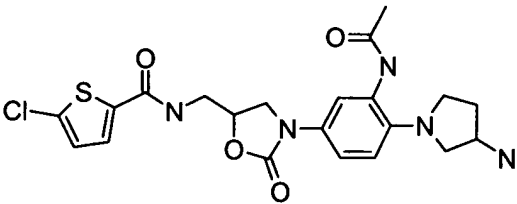
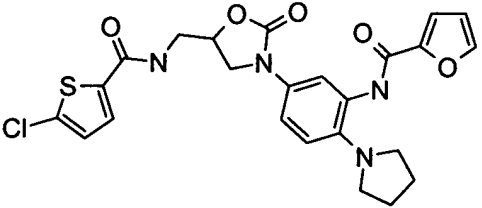
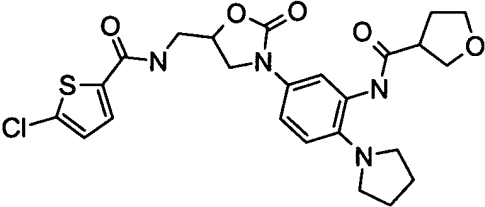
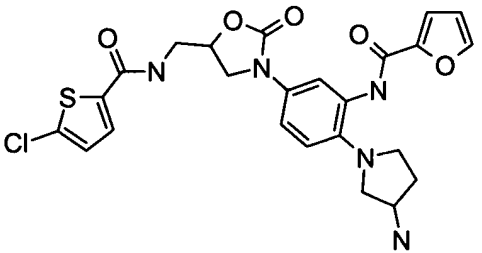
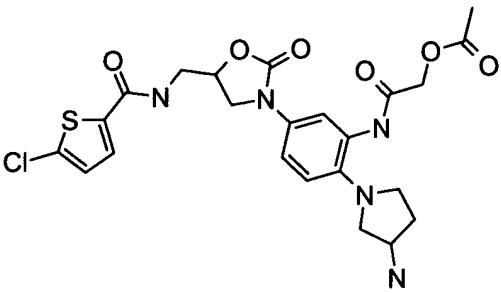
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
177		2,62	79,7

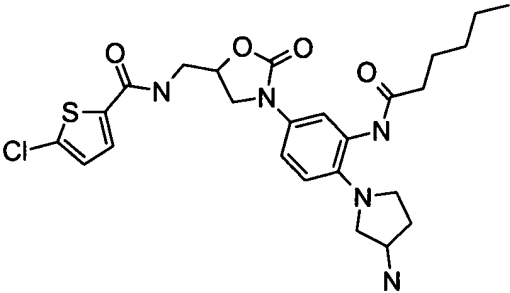
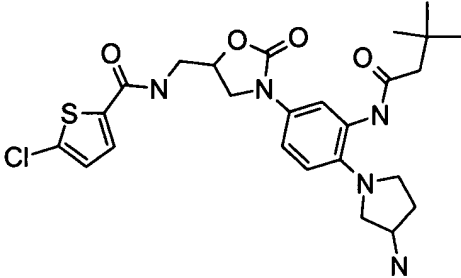
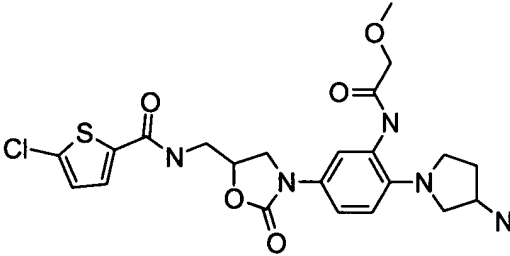
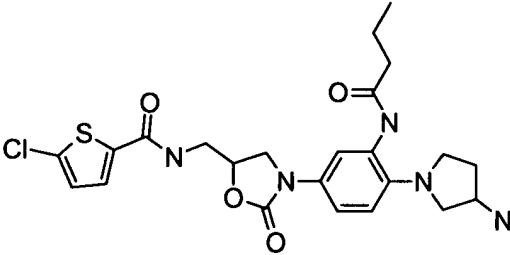
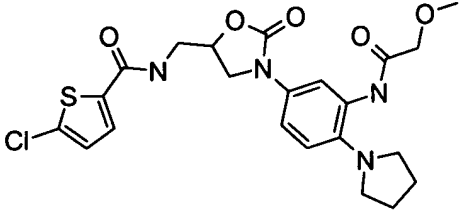
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83
182		2,31	93,3
183		2,7	100

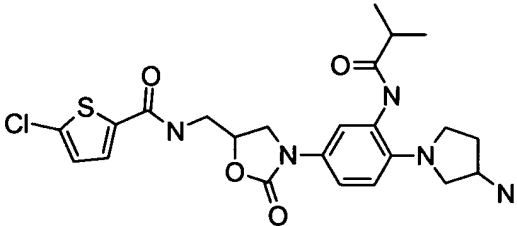
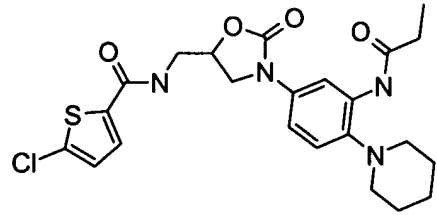
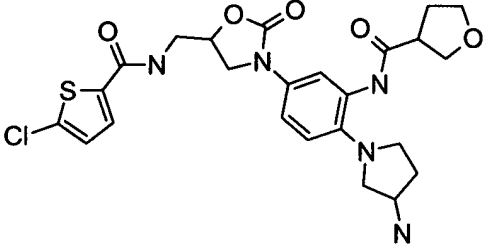
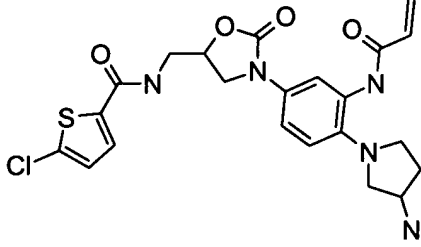
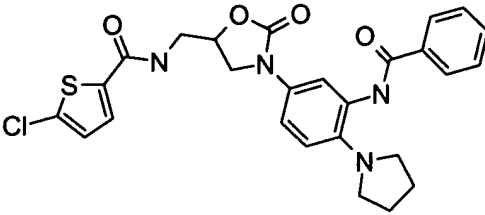
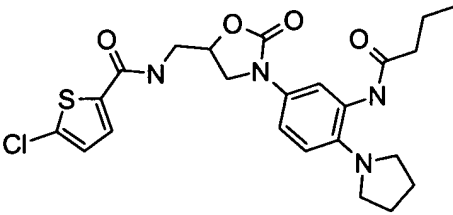
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9

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

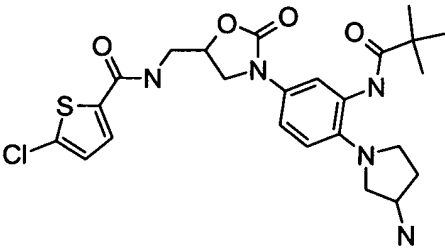
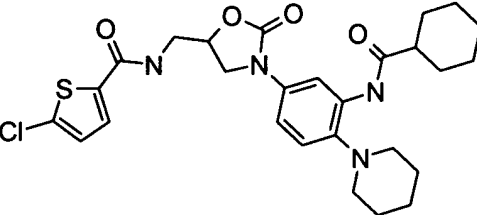
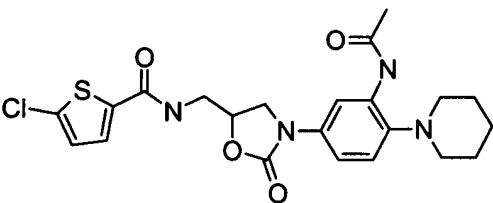
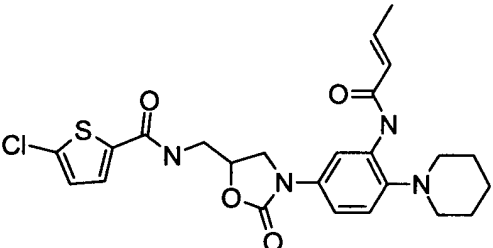
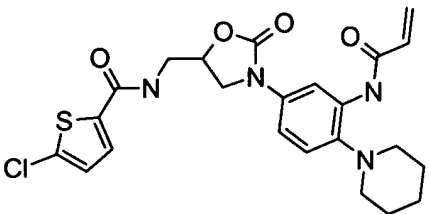
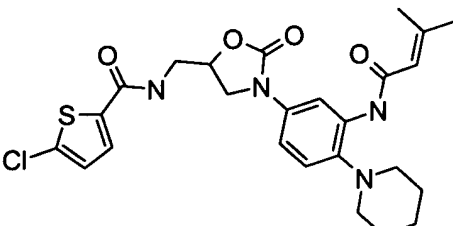
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7

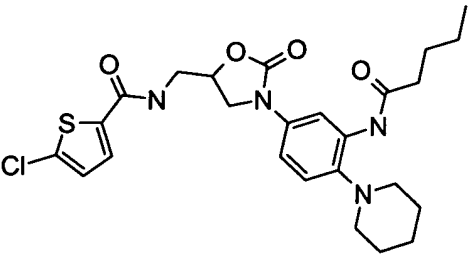
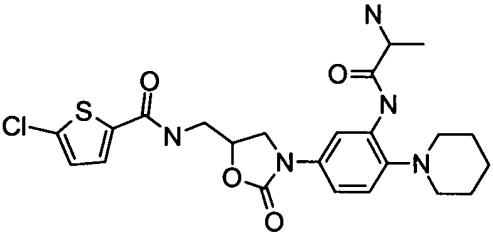
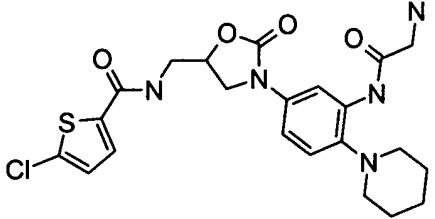
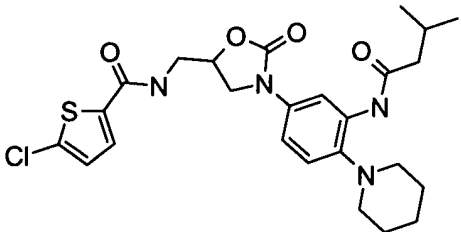
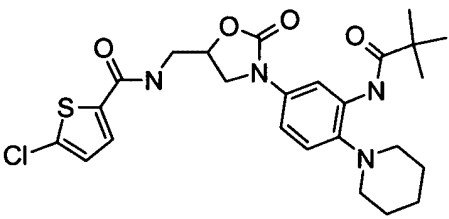
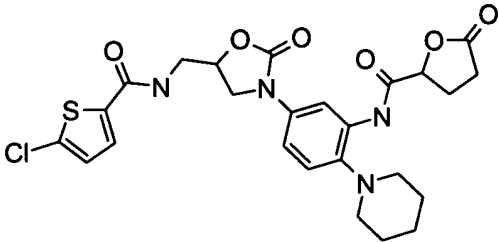
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6

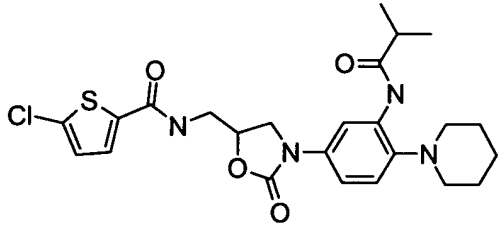
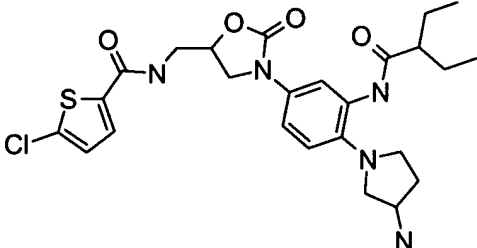
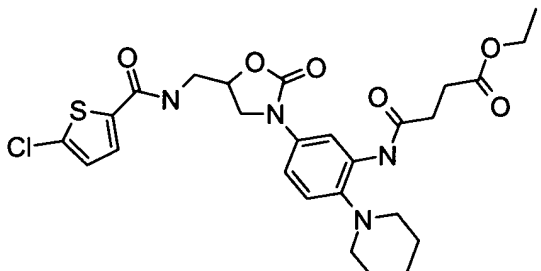
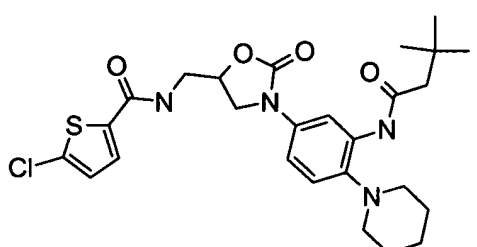
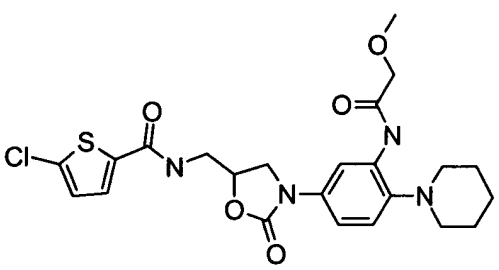
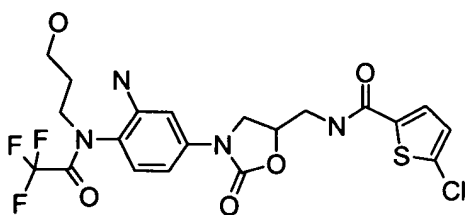
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4

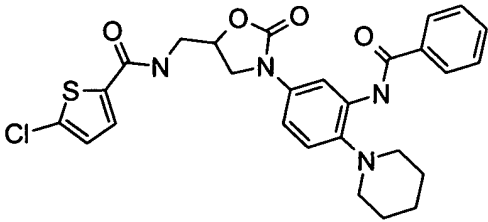
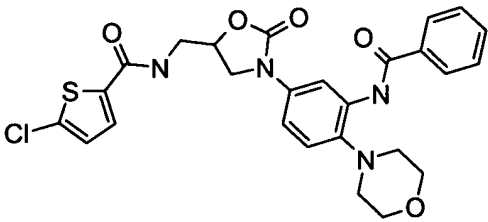
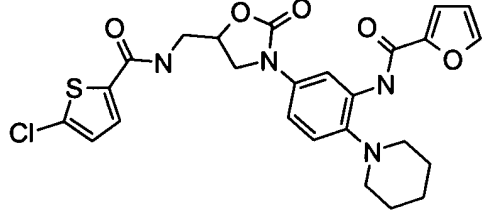
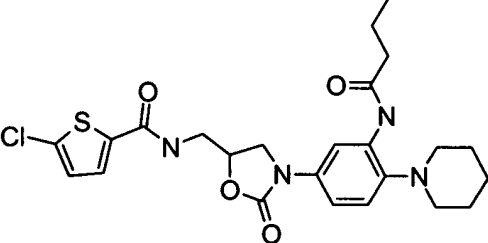
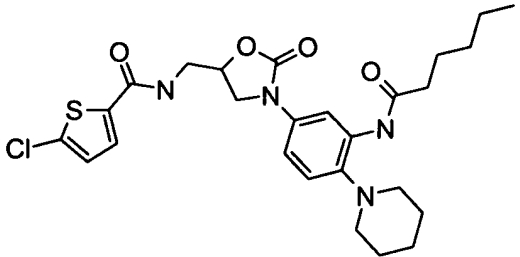
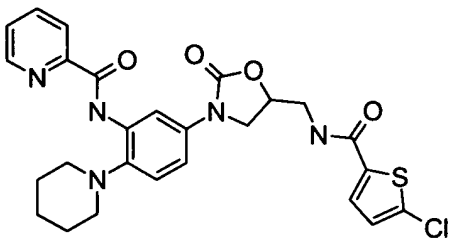
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5

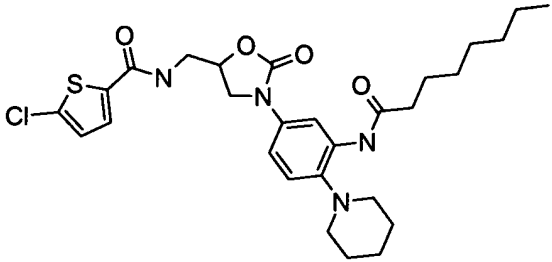
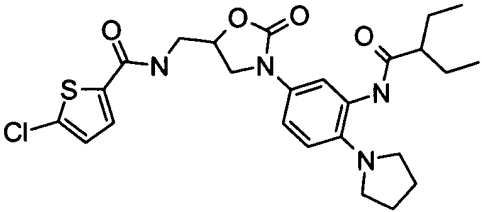
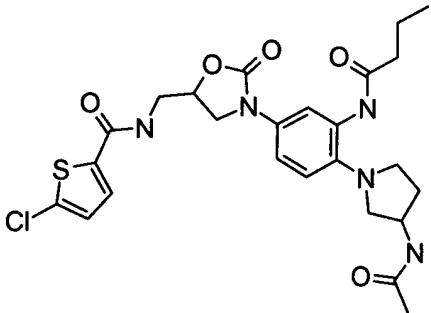
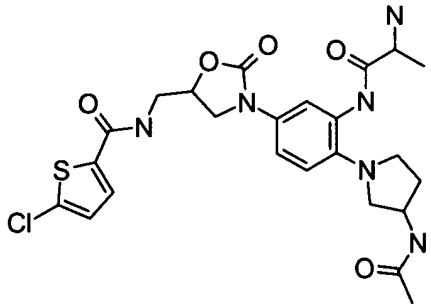
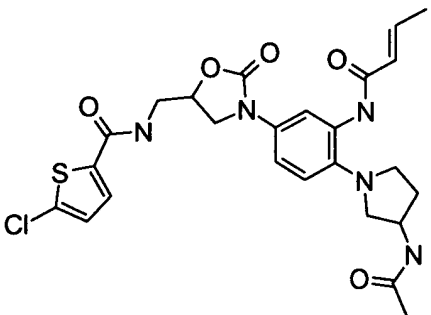
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
217		4,4	60,2
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5

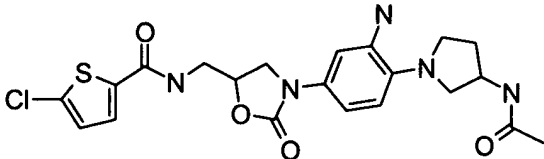
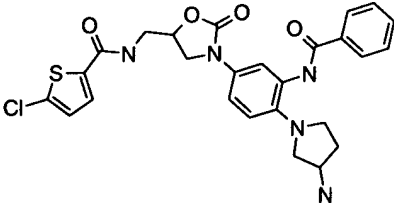
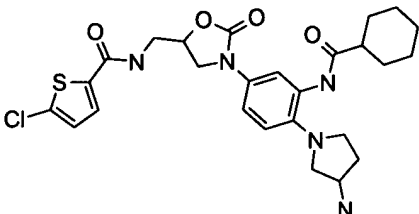
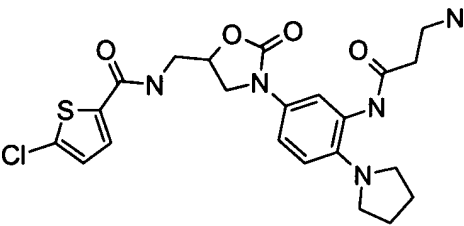
Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
222		2,66	89,2
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9
233		4,17	41

Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2

Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2
245		4,86	62

Exemplo	Estrutura	Tempo de ret.	HPLC [%]
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2

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

Todos os produtos da síntese associada com a fase sólida foram caracterizados por meio de LC-MS. Para isso, foi utilizado o seguinte sistema de separação padronizado: HP 1100 com detector UV (208 – 400 nm), 40°C de temperatura do forno, coluna Waters-Symmetry C18 (50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm), solvente de desenvolvimento A: 99,9 % de acetonitrila/0,1 % de ácido fórmico, solvente de desenvolvimento B: 99,9 % de água/0,1 % de ácido fórmico; gradiente:

tempo	A: %	B: %	vazão
0,00	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,0
7,50	10,0	90,0	0,50

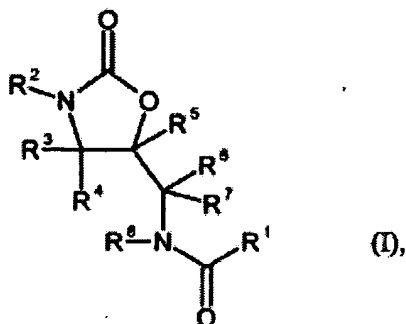
A detecção das substâncias foi efetuada por meio de um Micro-

mass Quattro LCZ MS, ionização: ESI positivo/negativo.

No caso das estruturas mencionadas acima, que contêm o ou os radicais  ou  ou -O, entende-se sempre uma função  ou  ou -OH.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação caracterizada pelo fato de que compreende
A) um composto da fórmula (I)



na qual

- 5 R¹ representa 2-tiofeno, que na posição 5 é substituído por um radical do grupo cloro, bromo, metila ou trifluormetila,
R² representa D-A-:

em que:

- o radical "A" representa fenileno;
- 10 o radical "D" representa um heterociclo saturado com 5 ou 6 membros, que está ligado com "A" através de um átomo de nitrogênio, que possui um grupo carbonila na adjacência direta ao átomo de nitrogênio ligado e no qual um membro de carbono do anel pode ser substituído por um heteroátomo da série N, S e O;

- 15 em que

o grupo "A" definido acima na posição meta em relação à ligação com a oxazolidinona pode ser eventualmente substituído com um radical do grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluormetila, metila ou ciano,

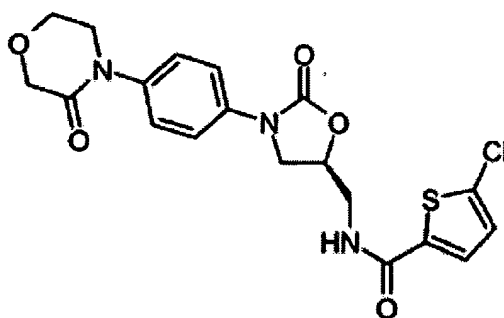
- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ representam hidrogênio,

- 20 ou um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais

e

B) um antiarrítmico.

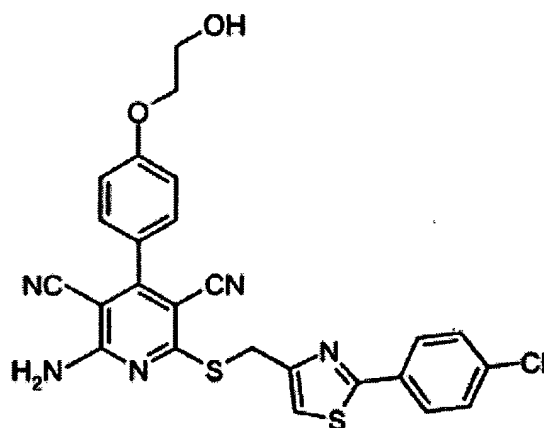
2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto A) é 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida da fórmula
- 25



ou um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o composto B) é um agonista de adenosina A1.

4. Combinação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o composto B) é 2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidróxi-etóxi)fenil]-3,5-piridincarbonitrila da fórmula



ou um de seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

5. Processo para a produção de uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que uma ou mais oxazolidinonas da fórmula (I) e um ou mais antiarrítmicos são combinados ou preparados de maneira adequada.

6. Combinação de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que é para a profilaxia e/ou tratamento de doenças.

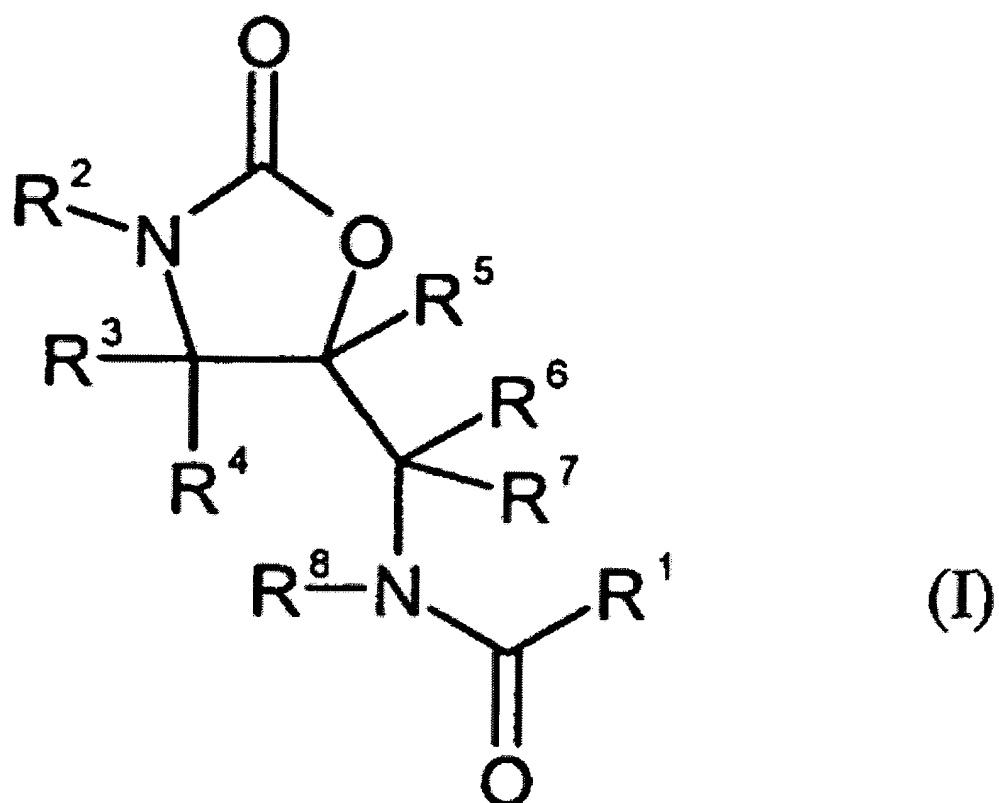
7. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém pelo menos uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e eventualmente outras substâncias ativas farmacêuticas.

8. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém pelo

menos uma combinação como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, bem como um ou mais coadjuvantes e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

- 5 9. Uso de uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doenças tromboembólicas e/ou complicações tromboembólicas.

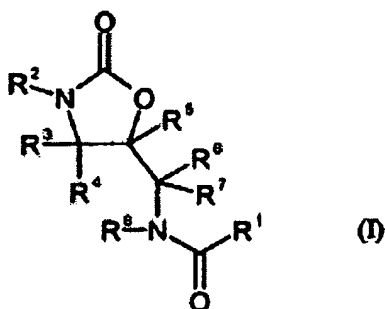
- 10 10. Uso de combinações como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento para a prevenção ou tratamento de tromboembolias cardiogênicas e para a prevenção, redução ou para a limitação de tempo de arritmias.



RESUMO

Patente de Invenção: "COMBINAÇÕES CONTENDO OXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DESTAS, MEDICAMENTO CONTENDO-AS E O USO DAS MESMAS".

5 A presente invenção refere-se a combinações de A) oxazolidinonas da fórmula (I)



com B) antiarrítmicos, processos para a produção dessas combinações, seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, bem como seu uso para a produção de medicamentos para a profilaxia e/ou tratamento de doenças, especialmente de doenças tromboembólicas e/ou complicações.

10