



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 330 689**

(51) Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07703379 .3**
(96) Fecha de presentación : **06.02.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1987026**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

(54) Título: **Derivados de profármaco aminoácido y medicamentos para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.**

(30) Prioridad: **16.02.2006 DE 10 2006 007 146**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2009

(73) Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

(72) Inventor/es: **Lerchen, Hans-Georg;**
Krenz, Ursula;
Schlemmer, Karl-Heinz;
Perzborn, Elisabeth y
Keldenich, Joerg

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

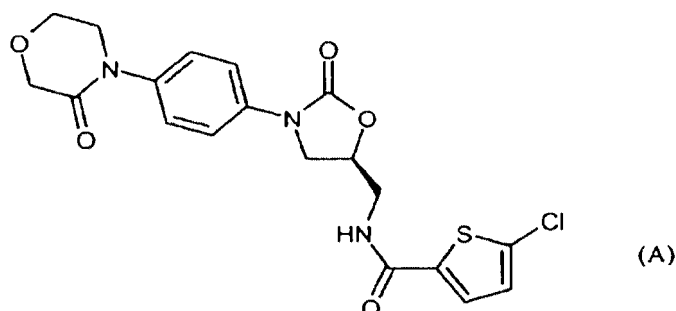
DESCRIPCIÓN

Derivados de profármaco aminoacilo y medicamentos para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

La presente solicitud se refiere a un derivado profármaco de 5-cloro-N({(5S)-2-oxo-3-[4-3(oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiófen-2-carboxamida, procedimientos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades tromboembólicas.

Los profármacos son derivados de una sustancia activa, los cuales sufren *in vivo* una biotransformación de tipo enzimático y/o químico de una o varias etapas antes de la liberación de la sustancia activa real. Un resto profármaco se usa, por regla general, para mejorar el perfil de propiedades de la sustancia activa que sirve de base [P. Ettmayer y col., J. Med. Chem. 47, 2393 (2004)]. Para lograr un perfil de actividad óptimo, debe ajustarse, a este respecto, el diseño del resto profármaco así como el mecanismo de liberación deseado, de modo exacto, a la sustancia activa individual, la indicación, el sitio de actuación y la vía de administración. Un número elevado de medicamentos se administra como profármacos, los cuales presentan una biodisponibilidad mejorada frente a la sustancia activa que sirve de base, obtenida, por ejemplo, mediante una mejora de su perfil fisicoquímico, en particular la solubilidad, las propiedades de absorción pasiva y activa o la distribución específica en los tejidos. A partir de la extensa bibliografía sobre profármacos se pueden mencionar, por ejemplo: H. Bundgaard (Ed.) Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and Chemicals entibies, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

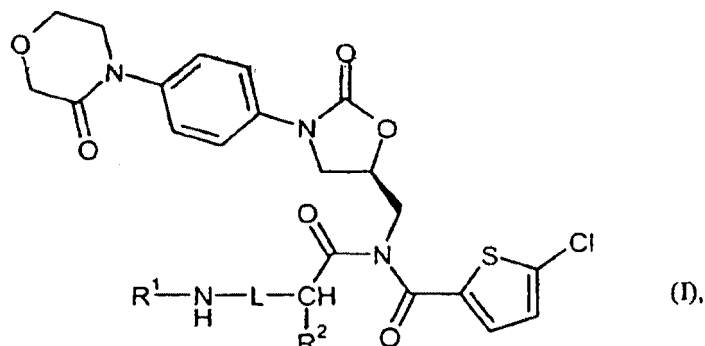
La 5-cloro-N({(5S)-2-oxo-3-[4-3(oxo-morfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-tiófen-2-carboxamida [BAY 59-7939, compuesto (A)] es un inhibidor directo, oralmente activo, del factor Xa de la serinproteasa, que ejerce una función esencial en la regulación de la coagulación de la sangre. El compuesto se encuentra actualmente en ensayos clínicos profundos como posible sustancia activa novedosa de un medicamento para la prevención y terapia de enfermedades tromboembólicas [S. Roehrig y col., J. Med. Chem. 48, 5900 (2005)].



El compuesto (A) presenta, sin embargo, únicamente una solubilidad limitada en agua y medios fisiológicos, lo que dificulta, por ejemplo, la administración intravenosa. Es, por lo tanto, objetivo de la presente invención la identificación de derivados o profármacos del compuesto (A) que tengan una solubilidad mejorada en los medios mencionados y simultáneamente que permitan una liberación controlada de la sustancia activa (A) en el organismo del paciente tras su administración.

En el documento WO 2005/028473 se describen profármacos aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas que se usan para aumentar la biodisponibilidad oral. En el documento WO 01/00622 se ponen a disposición fármacos acilo de inhibidores carbamato de inosin-5'-monofosfato-deshidrogenasa. Otra clase de profármacos amida para oxazolidinona, que se liberan a través de un mecanismo de activación en varias etapas de la sustancia activa que sirve de base, se describe en el documento WO 03/006440.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)

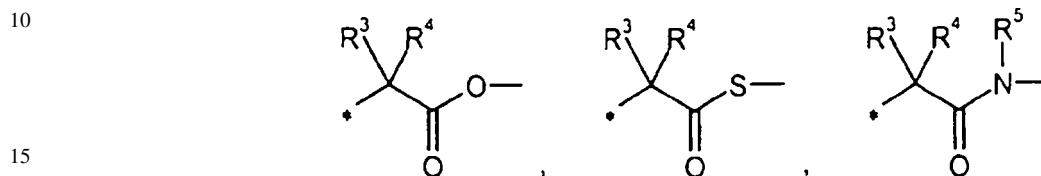


en la que

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1 - C_4),

5 R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), y

L representa un grupo alcanodiilo (C_1 - C_4), en el que un grupo CH_2 puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, o representa un grupo de la fórmula



o



en las que

30 * significa el punto de enlace con el átomo de nitrógeno

R^3 significa el grupo lateral de un α -aminoácido natural o sus homólogos o isómeros, o

35 R^3 está enlazado con R^1 y forman ambos conjuntamente un grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$

R^4 significa hidrógeno o metilo

R^5 significa alquilo (C_1 - C_4) y

40 R^6 significa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4)

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmula mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de compuestos mencionados a continuación comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende, por ello, los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas discrecionales. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de forma conocida los componentes individuales estereoisómeros.

55 Si los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

60 Como *sales* son preferentes en el ámbito de la presente invención las sales de compuestos de acuerdo con la invención fisiológicamente inocuas, lo que comprende también sales que no son adecuadas por sí mismas para uso farmacéutico, pero que, por ejemplo, pueden utilizarse para aislar o purificar los compuestos de acuerdo con la invención.

65 Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenodisulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico, láctico, tartárico, málico, cítrico, fumárico, maleico, benzoico.

Se denominan como *solvatos*, en el ámbito de la presente invención, las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo con moléculas de disolvente mediante coordinación. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos son preferentes en el ámbito de la presente invención los hidratos.

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, mientras no se especifique lo contrario, los siguientes significados:

Alquilo (C_1-C_4) y *alquilo* (C_1-C_3) representan, en el ámbito de la presente invención, un resto alquilo con respectivamente 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono de cadena lineal o ramificado. Es preferente un resto alquilo de cadena lineal con 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

Alcoxi (C_1-C_4) representa, en el ámbito de la presente invención, un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi.

Alcanodiilo (C_1-C_4) representa, en el ámbito de la presente invención, un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alcanodiilo de cadena lineal con 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: metileno, 1,2-etileno, etan-1,1-diilo, 1,3-propileno, propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, 1,4-butileno, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-2,3-diilo.

El grupo lateral de un α -aminoácido en el significado de R^3 comprende tanto los grupos laterales de α -aminoácidos de origen natural como también los grupos laterales de homólogos e isómeros de estos α -aminoácidos. Los α -aminoácidos pueden, a este respecto, estar presentes tanto en la configuración L como en la D o también como mezcla de formas L y D. Se pueden mencionar como cadenas laterales, por ejemplo: hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), 1-metilpropan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-ilmetilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiometilo (S-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido asparágico), 2-carboxietilo (ácido glutamínico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina). Cadenas laterales de α -aminoácidos preferentes en el significado de R^3 son hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 1-hidroxietilo (treonina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina). Es preferente en cada caso la configuración L.

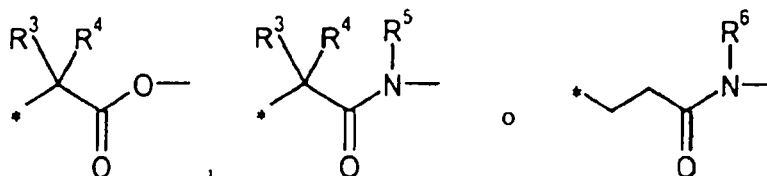
Si los restos de los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, pueden estar, si no se especifica lo contrario, mono o polisustituidos. En el ámbito de la presente invención se considera, que para todos los restos que aparezcan varias veces, sus significados son independientes entre ellos. Es preferente una sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. Muy especialmente preferente es la sustitución con un sustituyente.

Son preferentes compuestos de la fórmula (I), en la cual

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4)

R^2 representa hidrógeno y

L representa un grupo alcanodiilo (C_2-C_4) o un grupo de la fórmula



en la que

* significa el punto de enlace con el átomo de nitrógeno

ES 2 330 689 T3

R³ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo o

R³ está enlazado con R¹ y forman ambos conjuntamente en grupo (CH₂)₃ o (CH₂)₄

R⁴ significa hidrógeno o metilo

R⁵ significa metilo y

R⁶ significa hidrógeno o metilo

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son, a este respecto, de significado especial compuestos de la fórmula (I), en la cual

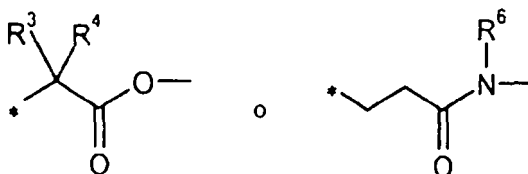
R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₃). Son también de significado especial compuestos de la fórmula (I), en la cual

L representa un grupo alcanodiilo (C₂-C₄) de cadena lineal. Son especialmente preferentes compuestos de la fórmula (I), en la cual

R¹ representa hidrógeno, metilo o n-butilo

R² representa hidrógeno y

L representa un grupo CH₂CH₂ o un grupo de la fórmula



en la que

* significa el punto de enlace con el átomo de nitrógeno

R³ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo o

R³ está enlazado con R¹ y forman ambos conjuntamente en grupo (CH₂)₃ o (CH₂)₄

R⁴ significa hidrógeno o metilo y

R⁶ significa hidrógeno o metilo

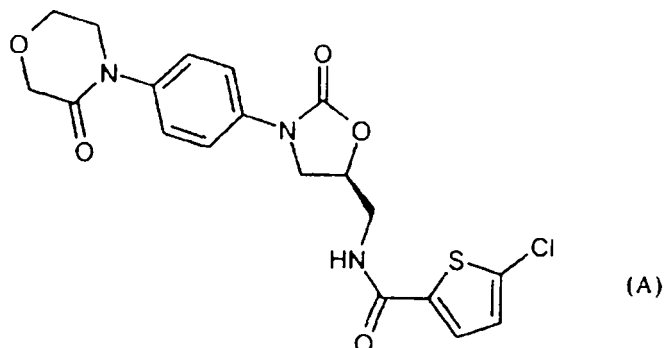
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son de significado especial, a este respecto, compuestos de la fórmula (I), en la cual

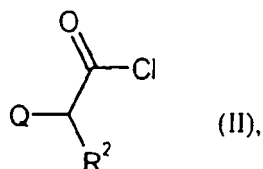
R¹ representa hidrógeno o metilo. Son también de significado especial compuestos de la fórmula (I), en la que L representa un grupo CH₂CH₂.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque, o bien

[A] el compuesto (A)



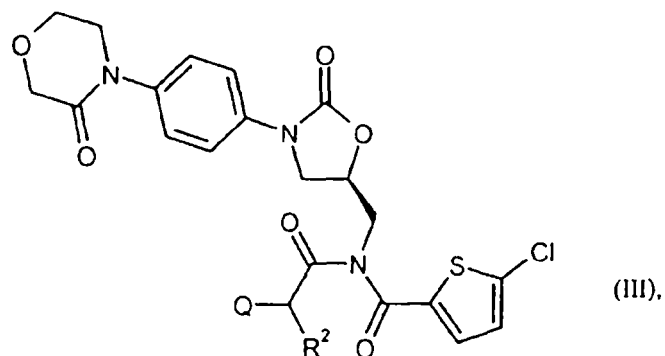
primeramente, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (II)



en la que R^2 tiene el significado citado anteriormente

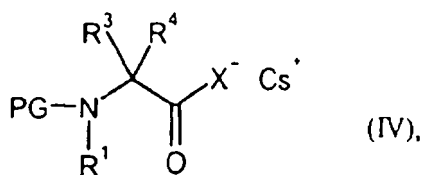
y

Q representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo o yodo, se transforma en un compuesto de la fórmula (III)



en la que Q y R^2 tienen los significados citados anteriormente,

el cual, después, en un disolvente inerte se hace reaccionar con la sal de cesio de un ácido α -aminocarboxílico o ácido α -aminotiocarboxílico de la fórmula (IV)



en la que R^1 , R^3 y R^4 , en cada caso, tienen los significados citados anteriormente,

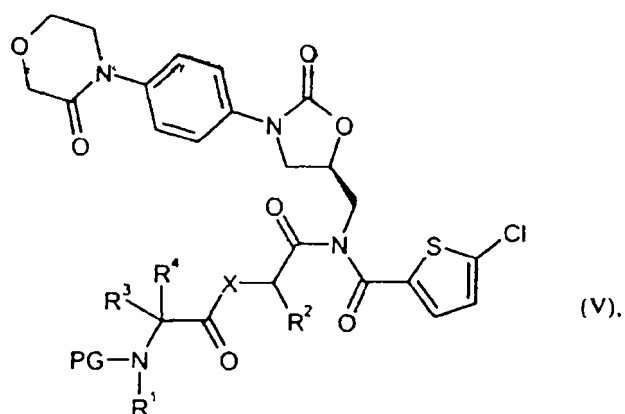
ES 2 330 689 T3

PG representa un grupo de protección de amino como por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)

y

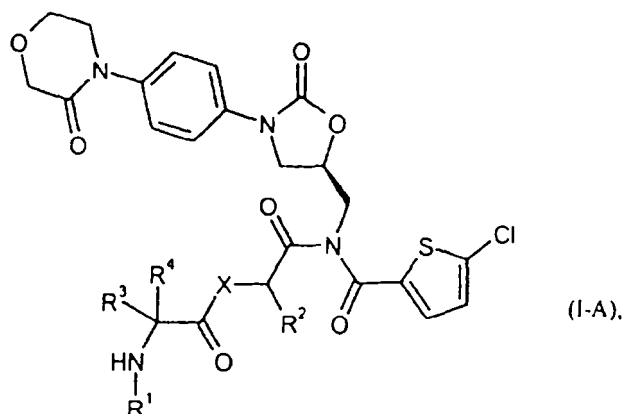
X representa O o S

dando un compuesto de la fórmula (V)



en la cual R¹, R², R³, R⁴, PG y X tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

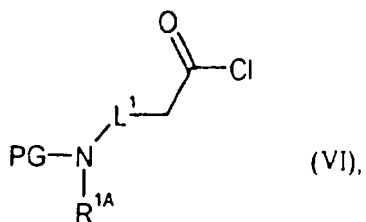
y seguidamente se elimina el grupo de protección PG mediante procedimientos habituales, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y X tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

o bien

[B] El compuesto (A), en un disolvente inerte, en presencia de una base, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VI)



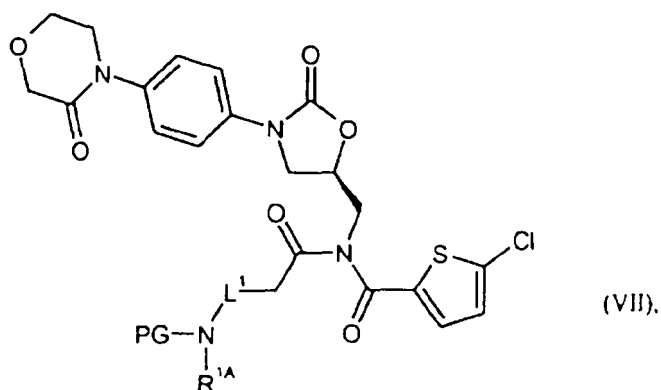
en la cual PG tiene el significado citado anteriormente,

R^{1A} representa alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1-C_4)

y

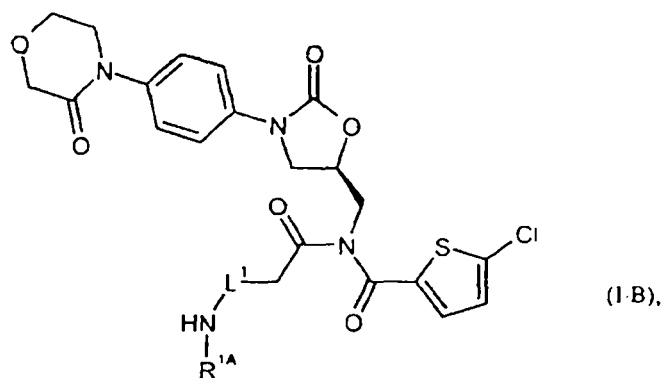
L^1 representa un grupo alcanodiilo (C_1-C_4), en el cual un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

dando un compuesto de la fórmula (VII)



en la que R^{1A} , L^1 y PG tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

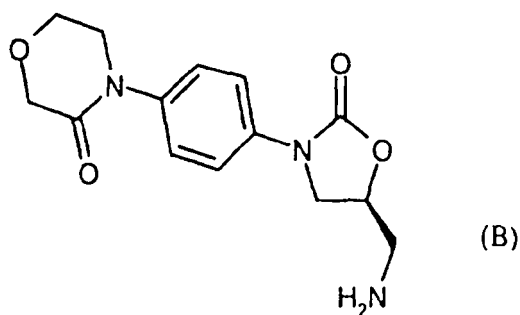
y a continuación se elimina el grupo de protección PG mediante procedimientos habituales, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-B)



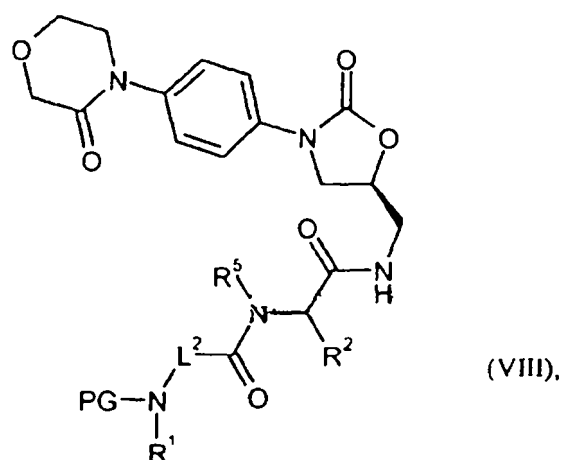
en la cual R^{1A} y L^1 tienen los significados citados anteriormente,

o bien

[C] el compuesto (B)



se transforma, primeramente, siguiendo procedimientos habituales en la química de péptidos en un compuesto de la fórmula (VIII)

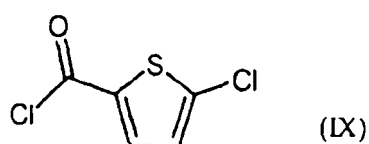


en la cual PG, R^1 , R^2 y R^5 tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente

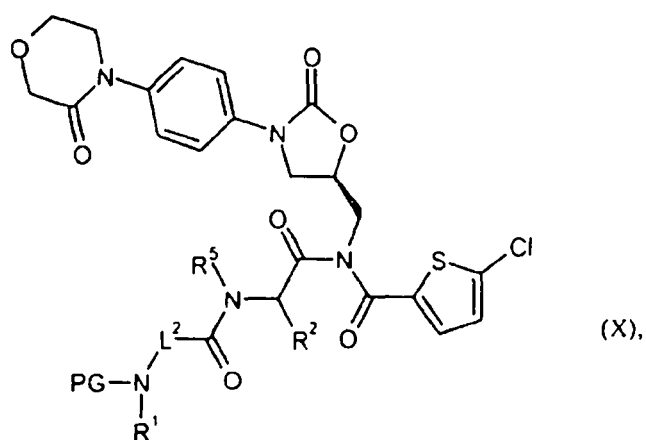
y

L_2 representa un grupo $(CH_2)_2$ o CR^3R^4 , en el que R^3 y R^4 tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

el cual, después, se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (IX)

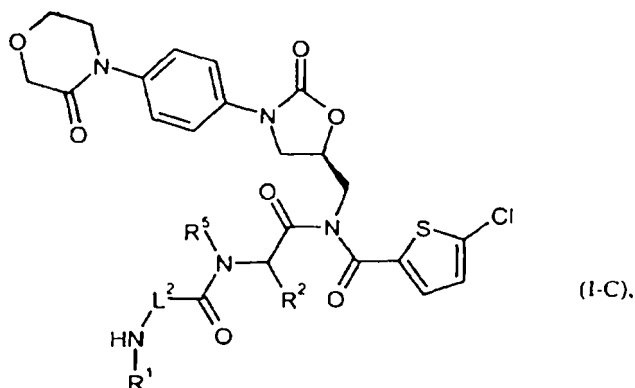


dando un compuesto de la fórmula (X)



en la cual PG, L^2 , R^1 , R^2 y R^5 tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

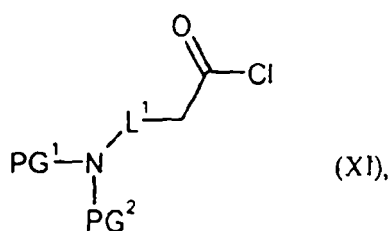
y a continuación se elimina el grupo de protección PG siguiendo procedimientos habituales, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-C)



en la que L^2 , R^1 , R^2 y R^5 tienen, en cada caso, los significados mencionados anteriormente,

o

[D] El compuesto (A) se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (XI)



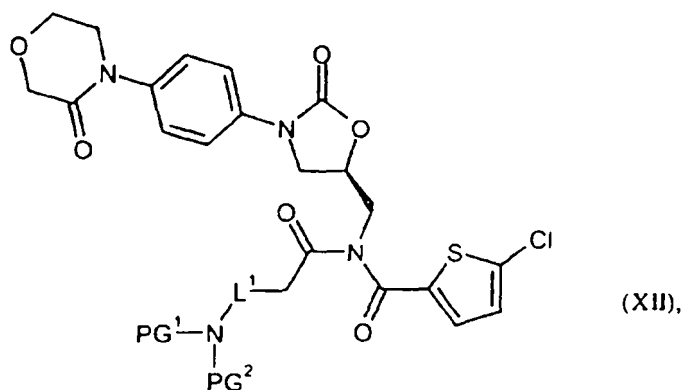
en la que

L^1 representa un grupo alcanodiilo (C_1-C_4), en el cual un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

y

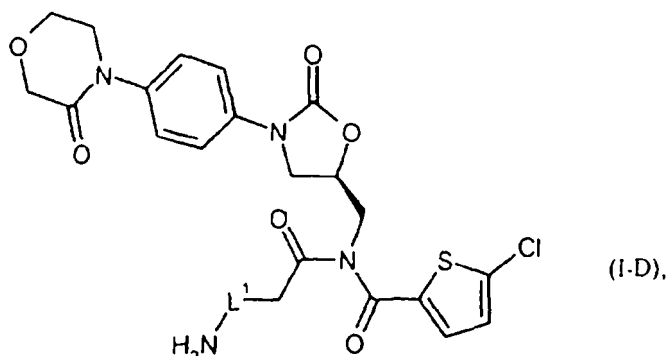
PG^1 y PG^2 , independientemente uno de otro, representan un grupo de protección de amino como por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o p-metoxibencilo (PMB) y pueden ser iguales o distintos,

dando un compuesto de fórmula (XII)



en la que L^1 , PG^1 y PG^2 tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

y seguidamente se eliminan los grupos de protección PG¹ y PG² siguiendo procedimientos habituales, simultánea o secuencialmente, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-D)



en la que L¹ tiene el significado citado anteriormente,

y los compuestos resultantes en cada caso de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D) se transforman, dado el caso, con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) pueden obtenerse en la preparación de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente también directamente en forma de sus sales. Dichas sales pueden, dado el caso, transformarse en las bases libres correspondientes mediante tratamiento con una base en un disolvente inerte, por procedimientos cromatográficos o por medio de resinas de intercambio iónico.

Los grupos funcionales, dado el caso, presentes en los restos R¹, R^{1A} y/o R³ pueden estar presentes también en forma protegida temporalmente en las secuencias de reacción descritas anteriormente, en caso de ser apropiado o necesario. La introducción y eliminación de dichos grupos de protección, como también de los grupos de protección PG, PG¹ y PG² se realiza, en este caso, de según procedimientos habituales, conocidos de la química de péptidos [véase, por ejemplo, t.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999; M.Bodanszky y A. Bodanszky, the Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1984].

Dichos grupos de protección presentes, dado el caso, en R¹, R^{1A} y/o R³ pueden, en este caso, eliminarse simultáneamente a la eliminación de PG o en una etapa de reacción aparte antes o después de la eliminación de PG.

Como grupo de protección de amino PG, PG¹ o PG² se usa preferentemente, en los procedimientos anteriores, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o p-metoxibencilo (PMB). La eliminación de dichos grupos protectores se lleva a cabo según procedimientos habituales, preferentemente a través de la reacción con un ácido fuerte como ácido clorhídrico, bromhídrico o trifluoroacético, en un disolvente inerte como dioxanos, diclorometano o ácido acético; dado el caso, la eliminación puede llevarse a cabo también sin un disolvente inerte adicional.

La transformación (B) → (VIII) se realiza según procedimientos estándar de la química de péptidos o mediante la acilación del compuesto (B) con un derivado de dipéptido protegido adecuado o mediante el acoplamiento secuencial de los componentes aminoácidos individuales, dado el caso, protegidos de forma adecuada [véase, por ejemplo, M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1993; H.D. Jakubke y H. Jeschkeit, aminosäuren, Peptide, Proteine, Verlag Chemie, Weinheim, 1982].

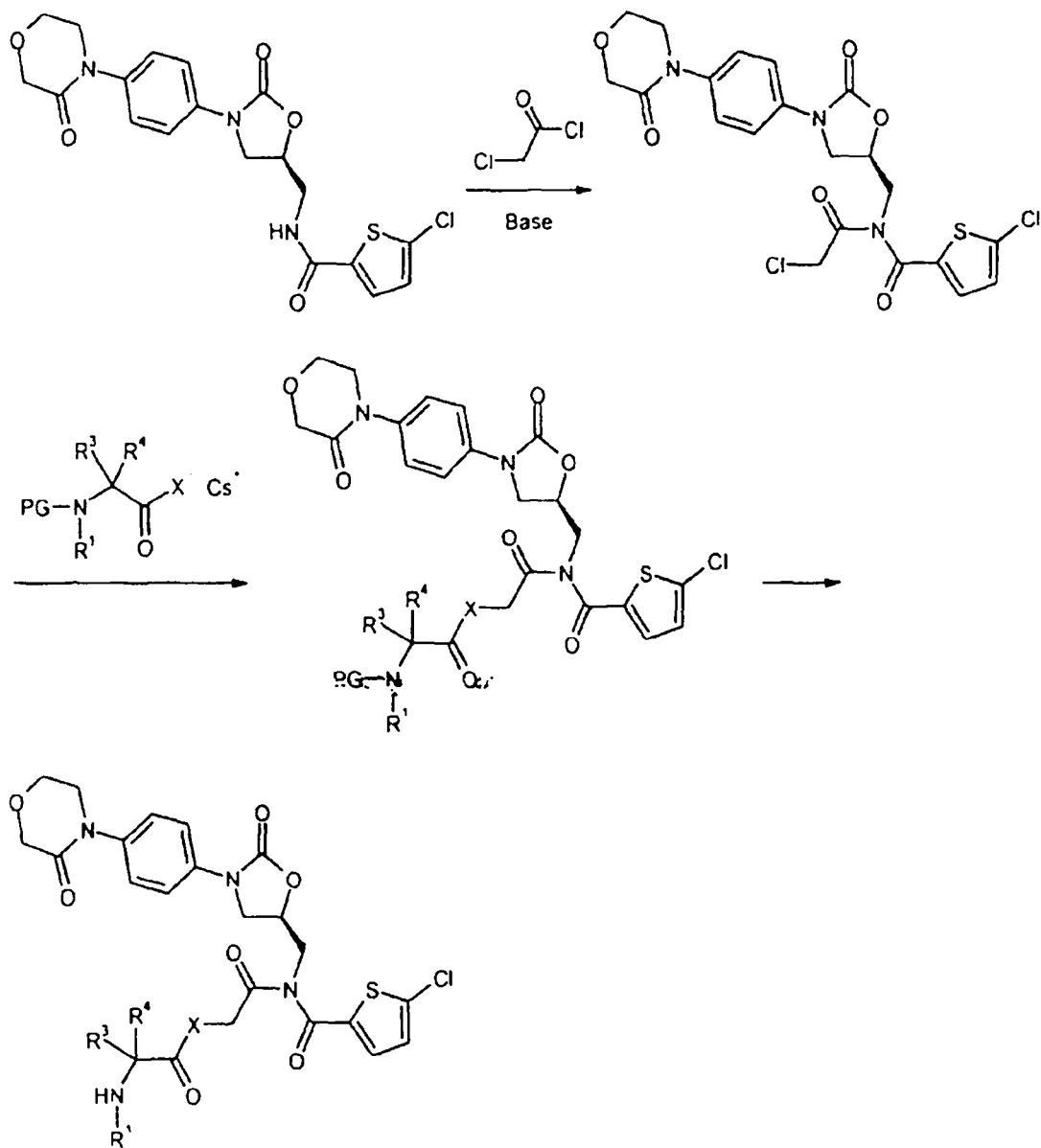
Como disolventes inertes se usan en las etapas del procedimiento (A) + (II) → (III), (A) + (VI) → (VII), (VIII) + (IX) → (X) y (A) + (XI) → (XII) preferentemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido; de modo especialmente preferente N,N-dimetilformamida. Como base es especialmente adecuada en dichas reacciones el hidruro de litio. Las reacciones mencionadas se llevan a cabo, en general, en un intervalo de temperaturas de entre 0°C y 40°C, a presión normal.

Las etapas del procedimiento (III) + (IV) → (V) se realizan preferentemente usando N,N-dimetilformamida como disolvente. En general, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de entre 0°C y 50°C, preferentemente entre 20°C y 50°C, a presión normal. La reacción puede efectuarse también de modo ventajoso con tratamiento de ultrasonido.

Los compuestos de fórmulas (II), (IV), (VI), (IX) y (XI) están comercialmente disponibles, son conocidos de la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos habituales de la bibliografía. La preparación de compuestos (A) y (B) se describe en S. Roehrig y col., J. Med. Chem. 48, 5900 (2005).

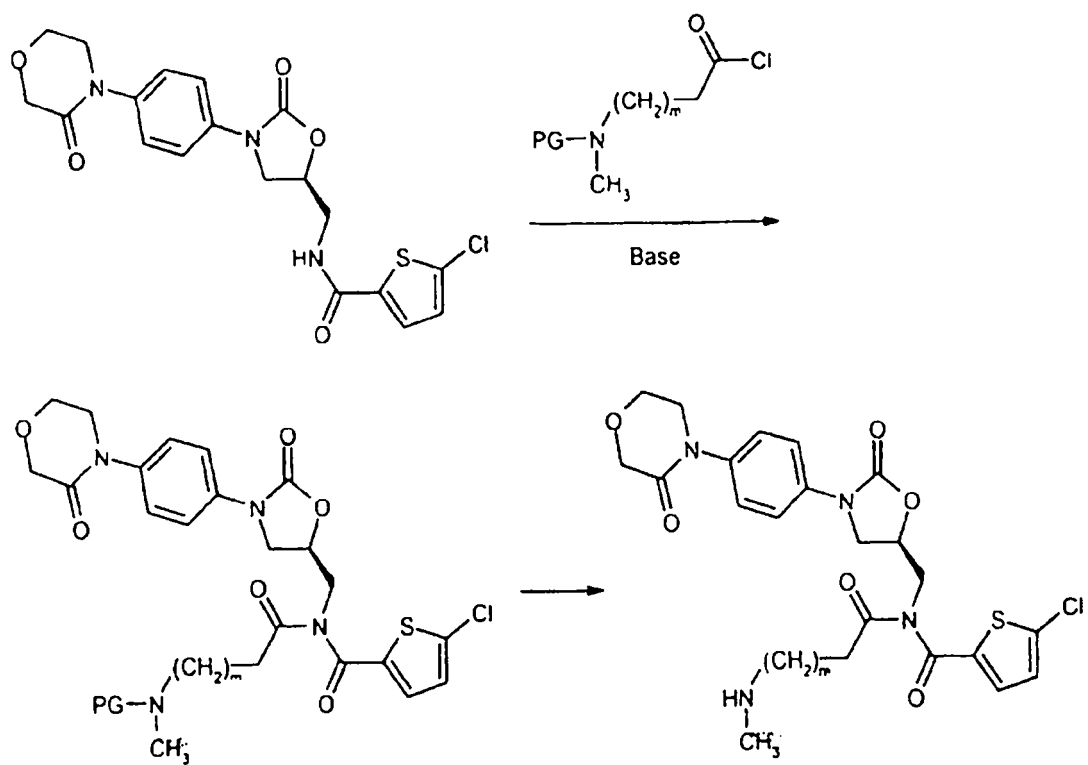
La preparación de compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el esquema de síntesis siguiente:

Esquema 1



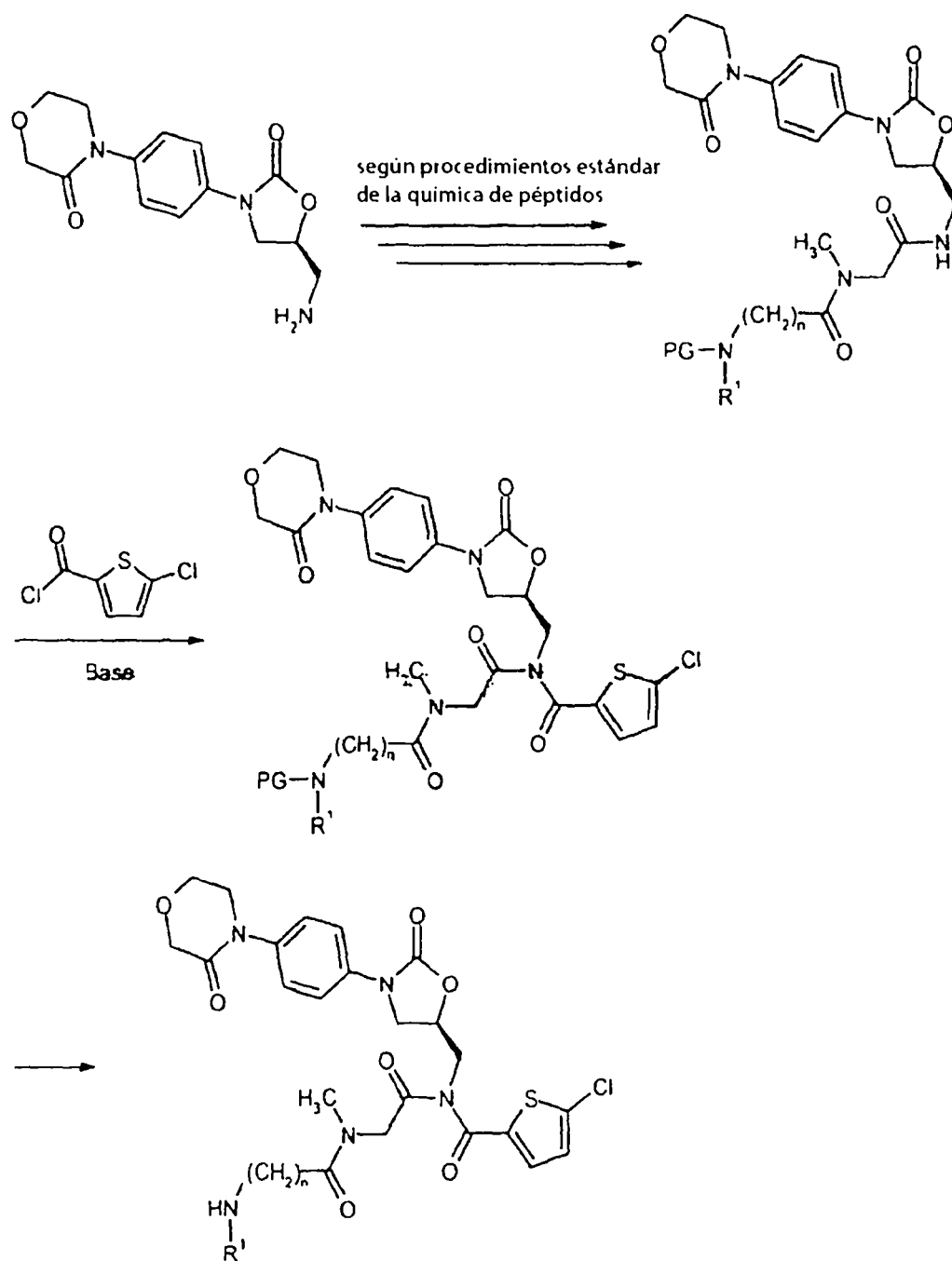
[X = O o S; PG = grupo de protección de amino, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)].

Esquema 2



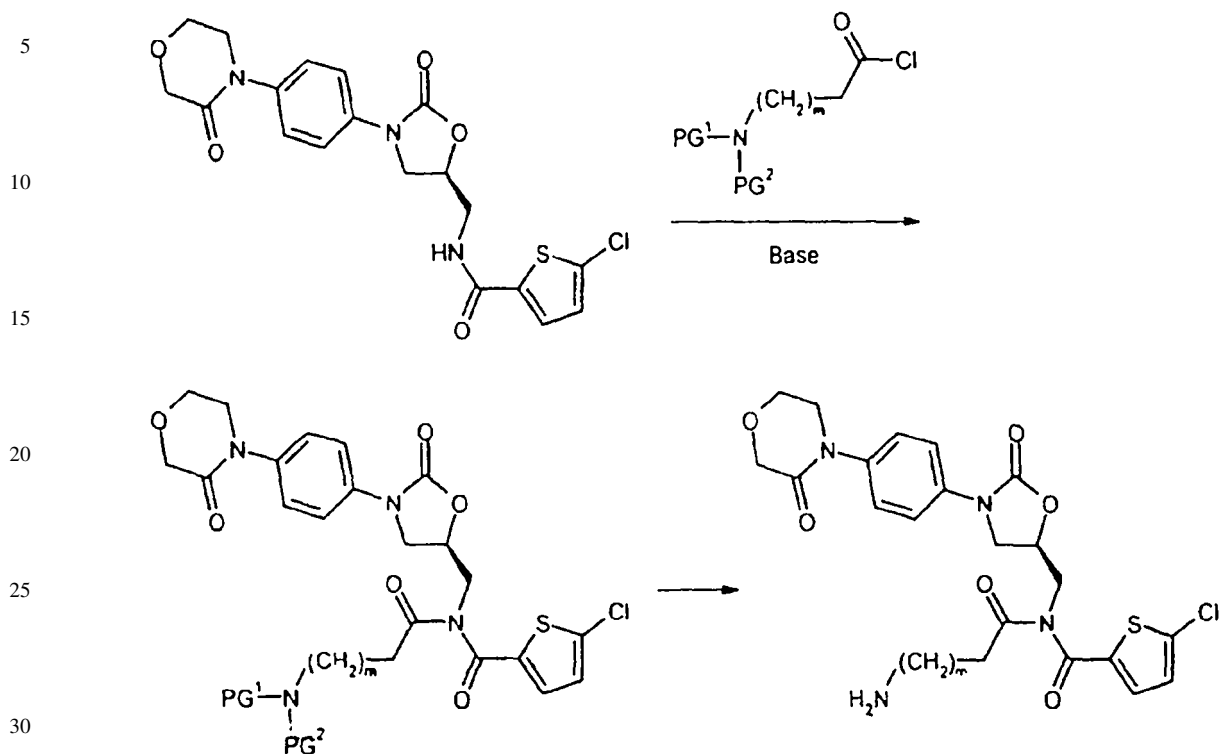
[$m = 1-4$; PG = grupo de protección de amino, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)].

Esquema 3



[n = 1 ó 2; PG = grupo de protección de amino, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)]

Esquema 4



[m = 1-4; Pol, PG² = grupos de protección de amino, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o p-metoxibencilo (PMB)]

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales representan profármacos útiles de la sustancia activa-compuesto (A). Presentan, por una parte, una estabilidad buena a pH 4 y muestran, por otra parte, una conversión eficaz a sustancia activa-compuesto (A) a un pH de valor fisiológico e *in vivo*. Los compuestos de acuerdo con la invención poseen, además, una buena solubilidad en agua y otros medios fisiológicamente aceptables, que los hace adecuados para uso terapéutico, especialmente en el caso de administración intravenosa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

Entre las "enfermedades tromboembólicas" figuran, en el sentido de la presente invención, enfermedades particulares como infarto de miocardio con elevación de segmento ST (STEMI) y sin elevación de segmento ST (STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis tras intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades de oclusión arterial periférica, embolias pulmonares, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena renal, ataque isquémico transitorio, así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

Las sustancias son adecuadas, por lo tanto, también para la prevención y tratamiento de tromboembolias cardíogenas, como por ejemplo isquemia cerebral, ataque de apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas, en el caso de pacientes con arritmias coronarias agudas, intermitentes o persistentes, como por ejemplo fibrilación auricular, y aquellas que se someten a cardioversión, además de pacientes con enfermedades de las válvulas cardíacas o con válvulas cardíacas artificiales. Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

Las complicaciones tromboembólicas se presentan, además, en el caso de anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardíacas.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además, igualmente, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además, pueden usarse

los compuestos de acuerdo con la invención para inhibir el crecimiento tumoral y la formación de metástasis, en el caso de microangiopatías, degeneración macular debido a la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares así como para prevenir y tratar complicaciones tromboembólicas, como por ejemplo tromboembolias venosas, en el caso de pacientes tumorales, especialmente los que se someten a una intervención quirúrgica importante o a quimioterapia o radioterapia.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para tratar y/o prevenir enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y una o más sustancias activas, especialmente para tratar y/o prevenir las enfermedades mencionadas anteriormente. Como sustancias activas adecuadas en combinación se pueden mencionar, por ejemplo y preferentemente:

- hipolipemiantes, especialmente inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa;
- medicamentos coronarios/vasodilatadores, especialmente inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE); antagonistas de los receptores de angiotensina II (AII); antagonistas de receptores adrenérgicos β ; antagonistas de alfa-1-receptores adrenérgicos; diuréticos; bloqueadores del canal de calcio; sustancias que provocan un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPC), como por ejemplo estimuladores de la guanilato ciclasa soluble.
- activadores del plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombolisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor activador del plasminógeno (inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (inhibidores TAFI);
- sustancias con actividad anticoaguladora (anticoagulantes),
- sustancias inhibidoras de la actividad plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación trombocítica);
- antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa);
- así como antiarrítmicos.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de modo sistémico y/o local y, para este fin, pueden administrarse de una forma adecuada, por ejemplo, oral, parenteral, pulmonar o nasalmente. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas vías de aplicación.

Para la administración oral son adecuados según el estado de la técnica las formas de administración que proporcionan de forma rápida y/o modificada compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos) por ejemplo con recubrimiento resistente a los jugos gástricos o de disolución retardada o insoluble, que controlan la liberación de los compuestos de acuerdo con la invención, comprimidos o películas/oblas que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede llevarse a cabo evitando una etapa de resorción (por ejemplo de forma intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o activando la resorción (por ejemplo de forma intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, los preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las vías de administración restantes son adecuados, por ejemplo, formas farmacéuticas de inhalación, como inhaladores de polvo o nebulizadores, o formas farmacéuticas de administración nasal como gotas, soluciones o pulverizadores.

Es preferente la administración parenteral, especialmente la administración intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración mencionadas, lo que puede llevarse a cabo de un modo conocido mezclándolos con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina,

lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán, aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidón), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar, en el caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para conseguir unos resultados eficaces. En el caso de administración oral, la dosificación varía entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y 20 mg/kg y de modo muy especialmente preferente entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal.

Sin embargo, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente a la sustancia activa, tipo de preparación y punto o intervalo temporal en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente la administración de una cantidad inferior a la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de la administración de cantidades superiores pues ser aconsejable repartir la cantidad en varias tomas durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, si no se indica lo contrario, porcentajes en peso; las porciones son porciones en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido-líquido se refieren en cada caso al volumen.

Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos

Abs.	Absoluto
Boc	terc-butoxicarbonilo
CCF	cromatografía de capa fina
CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (para rendimiento)
EM	espectrometría de masas
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento/alta presión
min	minuto
p	para
Pd/C	paladio sobre carbón activo
PMB	p-metoxibencilo
quant.	cuantitativo (para rendimiento)
R _f	índice de retención (para CCF)
RMN	resonancia magnética nuclear
R _t	tiempo de retención (para HPLC)
TA	temperatura ambiente

ES 2 330 689 T3

UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen/volumen (de una disolución)
5 Z	benciloxicarbonilo

Procedimientos de CL-EM y HPLC

10 Procedimiento 1 (*HPLC preparativa*)

Columna: VP 250/21 Nucleodur 100-5 C18 ec, Macherey & Nagel N°. 762002; eluyente A. agua/ácido trifluoroacético al 0,01%; eluyente B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,01%; gradiente: 0 min 0% de B → 20 min 20% de B → 40 min 20% de B → 60 min 30% de B → 80 min 30% de B → 90 min 100% de B → 132 min 100% de B; caudal: 5 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (*HPLC analítica*)

20 Columna: X Terra 3,9 x 500 WAT 186000478, eluyente A 10 ml de ácido perclórico al 70% en 2,5 litros de agua; eluyente B. acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 20% de B → 4 min 90% de B → 9 min 90% de B; temperatura: TA; caudal 1 ml/min.

25 Procedimiento 3 (*CL-EM*)

Instrumento: Micromass LCT con HPLC Agilent Serie 1100; columna Waters Symmetry C18, 3,5 μ m, 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 98-100%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 98-10%; gradiente 0 min 100% de A → 1 min 100% de A → 6 min 10% de A → 8 min 0% de A → 10 min 0% de A → 10,1 min 100% de A → 12 min 100% de A; caudal 0-10 min 0,5 ml/min → 10,1 min 1 ml/min → 12 min 0,5 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV DAD: 208-500 nm.

Procedimiento 4 (*CL-EM*)

35 Instrumento: Micromass ZQ con HPLC HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B. 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, gradiente. 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; temperatura: 50°C, detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (*CL-EM*)

45 Instrumento: Micromass Quatro LCZ con HPLC Agilente Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm, eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B. 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A, caudal 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 5% de A; caudal. 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; temperatura: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

50 Procedimiento 6 (*CL-EM*)

55 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795, columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0/4,5 min 2 ml/min; temperatura: 50°C; detección UV: 210.

60 Procedimiento 7 (*HPLC quiral, analítica*)

Fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) basada en poli(N-metacriloil-L-leucin-diciclo-propilmetilamida); eluyente: isohexano/acetato de etilo 35:65 (v/v); temperatura. 24°C; caudal 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

ES 2 330 689 T3

Procedimiento 8 (HPLC quiral, analítica)

Fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) basada en poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida); eluyente: isohexano/acetato de etilo 35:65 (v/v); temperatura. 24°C; caudal 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 9 (HPLC quiral, analítica)

Fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) basada en poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida); eluyente: isohexano/acetato de etilo 65:35 (v/v); temperatura. 24°C; caudal 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 10 (HPLC quiral, preparativa)

Fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) basada en poli(N-metacrilóil-L-leucin-diciclo-propilmetilamida); eluyente: isohexano/acetato de etilo 25:75 (v/v); temperatura. 24°C; caudal 80 ml/min; detección UV: 270 nm.

Procedimiento 11 (HPLC quiral, preparativa)

Fase de gel de sílice quiral (250 mm x 4,6 mm) basada en poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida); eluyente: isohexano/acetato de etilo 65:35 (v/v); temperatura. 24°C; caudal 50 ml/min; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 12 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna : Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B. 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente 0,0 min 90% de A → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5%; caudal: 2 ml/min; horno: 40°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 13 (CL-EM)

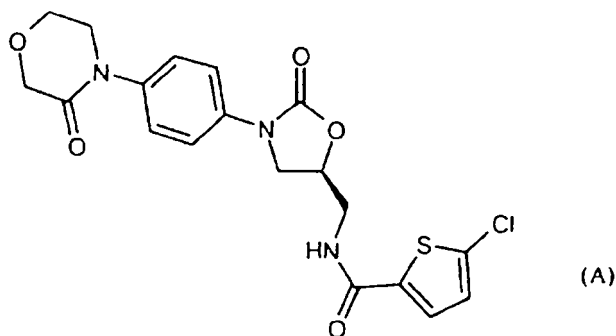
Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B. 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min 10% de A; horno: 50°C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

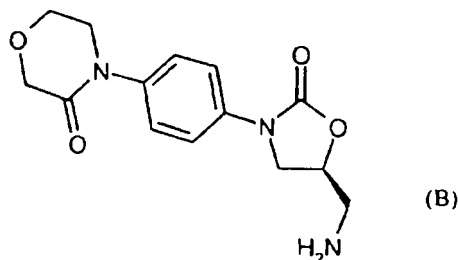
Espectroscopía de RMN

Las mediciones de RMN se realizaron con una frecuencia de protones de 400,13 MHz. Las muestras se disolvieron habitualmente en DMSO-d₆; temperatura: 302 K.

Compuestos de partida e intermedios

Como materiales de partida se usan 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il} metil)tiofen-2-carboxamida [compuesto (A)] y 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil} morfolin-3-ona [compuesto (B)], cuya preparación se describe en otro lugar [S. Roehrig y col., J. Med. Chem. 48, 5900 (2500)].





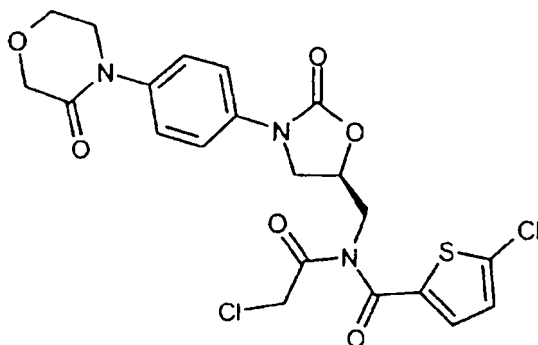
Instrucciones generales 1 para la acilación del grupo amino en el compuesto (B)

Los componentes carboxílicos que se usan (en la mayoría de los casos derivados de péptidos o aminoácidos protegidos adecuadamente) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos estándar. Preferentemente se acila la 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona [compuesto (B)] directamente con derivados de péptidos protegidos de forma adecuada. De manera alternativa pueden, en un procedimiento de modo secuencial también, primeramente unirse con un derivado de aminoácido, a continuación, dado el caso, desprotegerse y a continuación hacerse reaccionar con otros derivados de péptidos o aminoácidos protegidos de forma adecuada según procedimientos estándar.

Se disuelven 2,3 mmol del componente carboxílico correspondiente en 30 ml de DMF y se mezclan con 2,3 mmol de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 2 mmol de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 4,5 mmol de NN-diisopropiletilamina así como a continuación con 1,5 mmol del componente amínico, 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona [compuesto (B)]. Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se concentra la mezcla de reacción, el residuo se recoge en diclorometano y se extrae dos veces con ácido cítrico a 5%, dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con agua. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetonitrilo/agua 30:1 como eluyente. Las fracciones correspondientes se reúnen y se elimina el disolvente. El residuo remanente se disuelve en diclorometano/metanol y el producto se precipita con éter dietílico y se seca al alto vacío.

Intermedio 1A

5-Cloro-N-(cloroacetil)-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metiltiofen-2-carboxamida



Se disuelve 1 g (2,3 mmol) de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metiltiofen-2-carboxamida [compuesto (A)] bajo argón en 170 ml de DMF abs. Se añaden 110 mg (4,6 mmol) de hidruro de sodio y se deja 20 min a TA con agitación. Después se añaden 3,5 g (31 mmol) de cloruro de cloroacetilo, manteniendo la temperatura de reacción a TA. Tras 30 min se añaden con refrigeración 25 ml de agua y se deja la mezcla dos días a TA. Después se elimina el disolvente al vacío, no debiendo superar la temperatura los 25°C. El residuo se recoge en 500 ml de diclorometano y se extrae cinco veces con 200 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a un volumen de aproximadamente 50 ml. Se añaden con agitación 200 ml de éter dietílico y el precipitado (en gran parte material de partida que no ha reaccionado), a continuación, se separa por filtración. La lejía madre se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con tolueno/etanol 10:1 como eluyente. Las fracciones correspondientes se reúnen y se elimina el disolvente. El residuo se liofiliza en dioxano.

Rendimiento: 111 mg (9,5% d.t.)

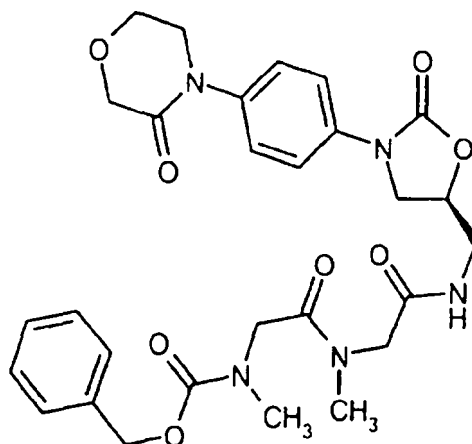
HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,09 min;

CL-EM (procedimiento 4): Rt = 2,31 min; m/z = 512 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Intermedio 2A

N-[(Benciloxi)carbonilo]-N-metilglicil-N²-metil-N-[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-glicinamida



En un primer paso se hacen reaccionar 511 mg (1,5 mmol) de Z-sarcosina como componente carboxílico según las Instrucciones generales 1 con el compuesto (B) (Rendimiento: 697 mg, 92% d.t.).

De 200 mg (0,4 mmol) de esta etapa intermedia se elimina a continuación, hidrogenolíticamente sobre Pd/C, siguiendo procedimientos estándar, el grupo de protección benciloxicarbonilo (Rendimiento: 130 mg, 89% d.t.).

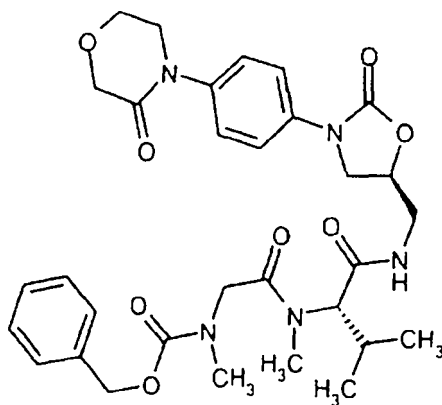
El compuesto así obtenido se enlaza después, de nuevo, con 120 mg (0,54 mmol) de Z-sarcosina según las Instrucciones generales 1 (Rendimiento: 201 mg, 98% d.t.).

HPLC (Procedimiento 2): Rt = 4,21 min;

CL-EM (Procedimiento 6): Rt = 1,54 min; m/z = 568 (M+H)⁺.

Intermedio 3A

N-[(Benciloxi)carbonil]-N-metilglicil-N²-metil-N-[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-L-valinamida



En el primer paso se hacen reaccionar 529 mg (2,3 mmol) de Boc-N-metilvalina como componente carboxílico, según las Indicaciones generales 1, con el compuesto (B) (rendimiento: 750 mg, 97% d.t.).

De 750 mg (1,5 mmol) de esta etapa intermedia se elimina a continuación (según procedimiento estándar con ácido trifluoroacético en diclorometano) el grupo de protección terc-butoxicarbonilo (rendimiento: 740 mg, 96% d.t.).

200 mg (0,39 mmol) del compuesto así obtenido se enlazan después, en un tercer paso, con 129 mg (0,58 mmol) de Z-sarcosina, según las Indicaciones generales 1 (rendimiento: 206 mg, 88% d.t.).

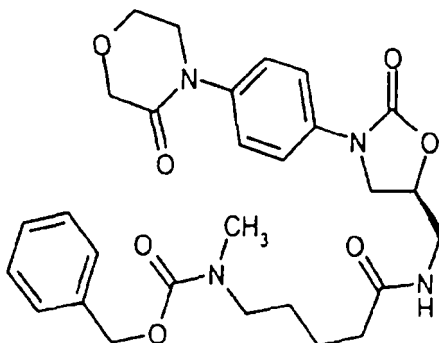
HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,68 min;

CL-EM (procedimiento 5): Rt = 1,96 min; m/z = 610 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Intermedio 4A

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



Se hacen reaccionar 32 mg (0,119 mmol) de ácido 5-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]valeriánico como componente carboxílico según las Indicaciones generales 1 con el compuesto (B).

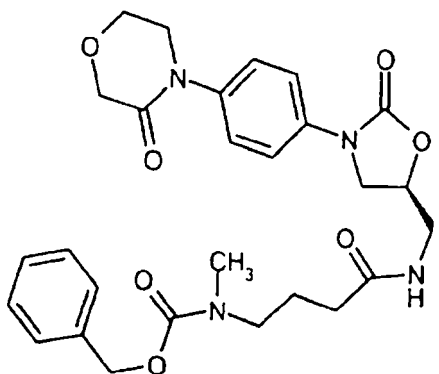
Rendimiento: 45 mg (91% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,51 min;

CL-EM (procedimiento 4): Rt = 2,02 min; m/z = 539 (M+H)⁺.

Intermedio 5A

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



Se hacen reaccionar 313 mg (0,96 mmol) de ácido 5-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]butírico como componente carboxílico según las Indicaciones generales 1 con el compuesto (B).

Rendimiento: 298 mg (71% d.t.)

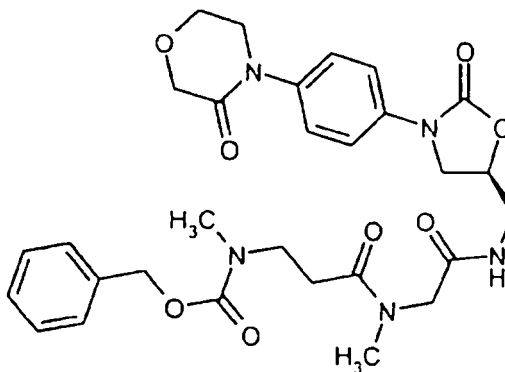
HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,42 min;

CL-EM (procedimiento 4): Rt = 1,89 min; m/z = 525 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Intermedio 6A

N-[(Benciloxi)carbonil]-N-metil-β-alanil-N²-metil-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-glicinamida



En el primer paso se hacen reaccionar 511 mg (1,5 mmol) de Z-sarcosina como componente carboxílico según las Indicaciones generales 1 con el compuesto (B) (rendimiento 697 mg, 92% d.t.).

De 200 mg (0,4 mmol) de esta etapa intermedia se elimina a continuación según procedimientos estándar el grupo de protección benciloxycarbonilo hidrogenolíticamente sobre Pd/C (rendimiento: 130 mg, 89% d.t.).

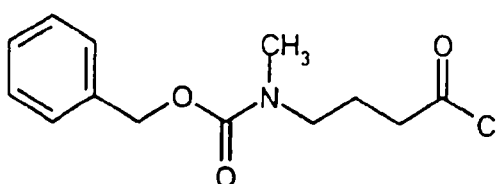
Después, en una tercera etapa se enlazan 100 mg del compuesto así obtenido con 98,2 mg (0,41 mmol) de Z-N-metil-β-alanina según las Indicaciones generales 1 (rendimiento. 87 mg, 54% d.t.).

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,28 min;

CL-EM (procedimiento 6) Rt = 1,60 min; m/z = 582 (M+H)⁺.

Intermedio 7A

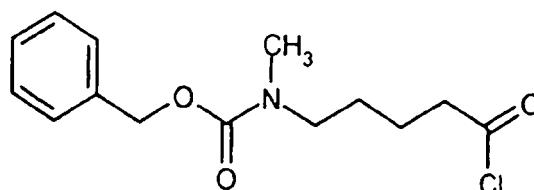
(4-Cloro-4-oxobutil)metil-carbamato de bencilo



Primeramente se prepara ácido 4-[(benciloxi)carbonil](metil)amino]bútrico según indicaciones de la bibliografía [Y. Aramaki y col., Chem. Pharm. Bull. 52, 258 (2004)] a partir de ácido 4-[(bencil-oxi)carbonil]amino]bútrico disponible comercialmente. Alternativamente, puede realizarse la obtención introduciendo el grupo de protección benciloxycarbonilo en el ácido ω-N-metilaminoalquilcarboxílico, que se puede obtener según P. Quitt y col. [Helv Chim. Acta 46, 327 (1963)].

Se disuelven 1,74 g (6,92 mmol) de ácido 4-[(benciloxi)carbonil](metil)amino]bútrico en 35 ml de diclorometano y se añaden 3,5 ml (48 mmol) de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla durante 1 h a reflujo. A continuación se concentra al vacío, el residuo se mezcla de nuevo con clorometano y se concentra otra vez. Se obtiene un aceite viscoso, que se seca al alto vacío, obteniéndose 1,8 g (96% d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar a continuación sin purificación ni caracterización adicional.

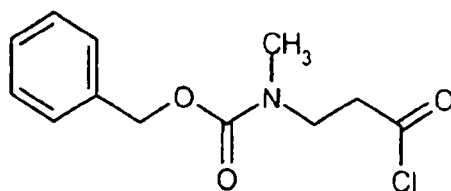
Intermedio 8A

(5-Cloro-5-oxopentil)metil-carbamato de bencilo

Primeramente se prepara ácido 5-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]valeriánico según procedimientos conocidos de manera análoga al intermedio 7A.

Se disuelven 1,97 g (7,43 mmol) de ácido 5-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]valeriánico en 30 ml de diclorometano y se añaden 4,9 ml (67,3 mmol) de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla durante 1 h a reflujo. A continuación se concentra al vacío, el residuo se mezcla de nuevo con diclorometano y se concentra otra vez. Se obtiene un aceite viscoso, que se seca al alto vacío. Se obtienen 2 g (95% d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar a continuación sin purificación ni caracterización adicional.

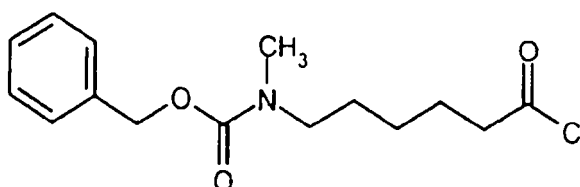
Intermedio 9A

(3-Cloro-3-oxopropil)metil-carbamato de bencilo

Primeramente se prepara ácido 3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]propiónico según indicaciones de la bibliografía [Y. Aramaki y col., Chem. Pharm. Bul. 52, 258 (2004)] a partir de ácido 3-[[[(bencil-oxi)carbonil]amino]propiónico disponible comercialmente. Alternativamente, puede realizarse la preparación introduciendo el grupo de protección benciloxicarbonilo en el ácido ω -N-metilaminoalquilcarboxílico, que se puede obtener según P. Quitt y col. [Helv Chim. Acta 46, 327 (1963)].

Se disuelven 850 mg (3,58 mmol) de ácido 3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]propiónico en 15 ml de diclorometano y se añaden 1,5 ml de cloruro oxalílico. Se calienta la mezcla durante 3 h a reflujo. A continuación se concentra al vacío, el residuo se mezcla de nuevo con diclorometano y se concentra otra vez. Permanece un aceite viscoso, que se seca al alto vacío, obteniéndose 915 mg (quant.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar a continuación sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 10A

(6-Cloro-6-oxohexil)metil-carbamato de bencilo

Primeramente se prepara ácido 6-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]hexanoico según indicaciones de la bibliografía [Y. Aramaki y col., Chem. Pharm. Bul. 52, 258 (2004)] a partir de ácido 6-[[[(bencil-oxi)carbonil]amino]hexanoico disponible comercialmente. Alternativamente, puede realizarse la preparación introduciendo el grupo de protección benciloxicarbonilo en el ácido ω -N-metilaminoalquilcarboxílico, que se puede obtener según P. Quitt y col. [Helv Chim. Acta 46, 327 (1963)].

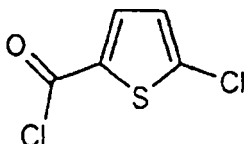
ES 2 330 689 T3

Se disuelven 3850 mg (13,8 mmol) de ácido 6-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]hexanoico en 60 ml de diclorometano y se añaden 4 ml de cloruro oxalílico. Se calienta la mezcla durante 3 h a reflujo. A continuación se concentra al vacío, el residuo se mezcla de nuevo con diclorometano y se concentra otra vez. Permanece un aceite viscoso, que se seca al alto vacío.

Se obtienen 4,1 g (quant.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar a continuación sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 11A

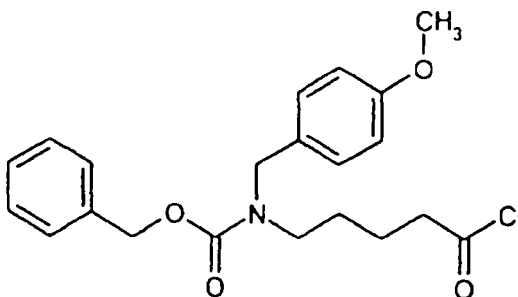
Cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo



Se disuelven 480 mg (2,95 mmol) de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico en 24 ml de diclorometano y se añaden 2,4 ml (27,5 mmol) de cloruro oxalílico. Se calienta la mezcla durante 16 h a reflujo. A continuación se concentra al vacío, el residuo se mezcla de nuevo con diclorometano y se concentra otra vez. Permanece un aceite viscoso, que se seca al alto vacío, obteniéndose 354 mg (quant.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar a continuación sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 12A

(5-Cloro-5-oxopentil)(4-metoxibencil)-carbamato de bencilo



Etapa a)

Se recogen 10 g (85,4 mmol) de ácido 5-aminovaleriánico, 17,4 g (128 mmol) de p-anisaldehído y 10,3 g (85,4 mmol) de sulfato de magnesio en 330 ml de etanol y se calienta durante 1 h a reflujo.

Se filtra a continuación, se relava el filtrado con etanol y se añade a continuación en porciones dentro de un intervalo de 15 min a un total 1,94 g (51,2 mmol) de borohidruro de sodio. Se añaden a continuación 10 ml de agua y después 128 ml de hidróxido de sodio acuoso 2M. Tras 5 ml se diluye con 300 ml de agua y a continuación se extrae 3 veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 4 M y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetonitrilo/agua/ácido acético 5:1:0,1 como eluyente. Las fracciones del producto se concentran y se mezclan con acetato de etilo y éter dietílico con agitación. Después, el residuo se separa por filtración con sorción y se seca al alto vacío, obteniéndose 9,1 g (45% d.t.) de ácido 5-aminovaleriánico p-metoxibencil-protegido.

Etapa b)

El derivado de ácido 5-aminovaleriánico así obtenido se recoge en dioxano/agua (1:1), se ajusta a pH 10 con hidróxido de sodio acuoso y a continuación se añaden gota a gota 12,97 g (76 mmol) de clorocarbonato de bencilo. Después de 1 min de agitación a TA se elimina el dioxano al vacío y la solución restante se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava a continuación con agua dos veces. La fase orgánica se concentra después y el residuo se seca al alto vacío. A continuación se lleva a cabo una purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetonitrilo como eluyente. Las fracciones del producto se concentran y el residuo se seca al alto vacío, obteniéndose 5,6 g (38% d.t.) del aminoácido Z-prottegido.

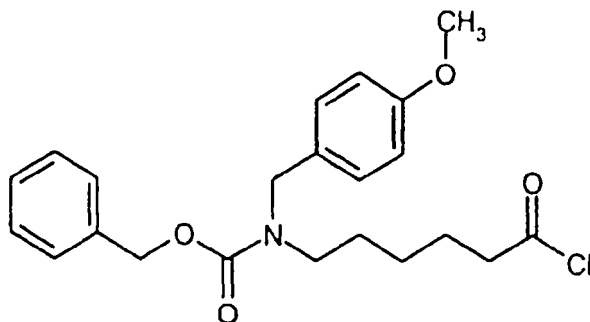
CL-EM (procedimiento 3): Rt = 2,47 min, m/z = 372 (M+H)⁺.

Etapa c)

Se disuelven 5,6 g (15 mmol) de ácido 5-[[[(benciloxi)carbonil](4-metoxibencil)amino]valeriánico así obtenido en 60 ml de diclorometano y se añaden 2,2 ml de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla 30 min a reflujo. A continuación se concentra al vacío, el residuo se mezcla de nuevo con diclorometano y se concentra otra vez. Permanece un aceite viscoso, que se seca al alto vacío, obteniéndose 5,7 g (98% d.t.) del compuesto objetivo, que se hace reaccionar a continuación sin purificación ni caracterización adicional.

Intermedio 13A

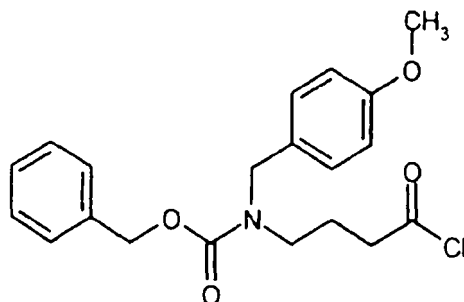
(6-Cloro-6-oxohexil)(4-metoxibencil)-carbamato de bencilo



El compuesto del título se prepara de modo análogo al Intermedio 12A partiendo del ácido 6-aminohexanoico.

Intermedio 14A

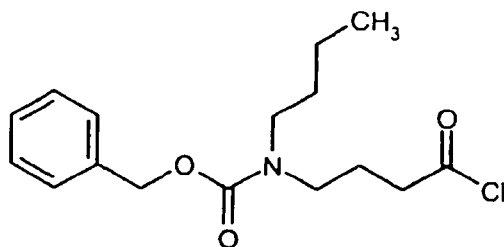
(4-Cloro-4-oxobutil)(4-metoxibencil)-carbamato de bencilo



El compuesto del título se prepara de modo análogo al Intermedio 12A partiendo del ácido 4-aminobutírico.

Intermedio 15A

Butil(4-cloro-4-oxobutil)-carbamato de bencilo

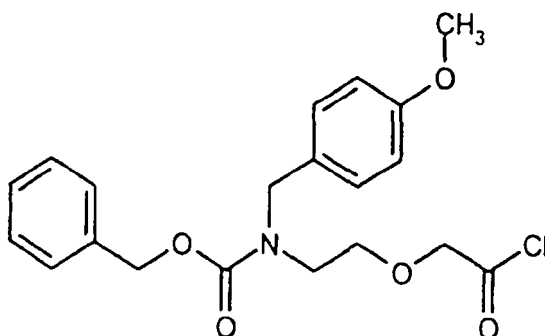


Primeramente se prepara ácido 4-[[[(benciloxi)carbonil](butil)amino]butírico según indicaciones de la bibliografía [Org. Prep. Proc. Int. 9 (2), 49 (1977)] conjuntamente con la introducción, seguidamente, del grupo de protección Z. El cloruro de ácido correspondiente se prepara después como se ha descrito para el Intermedio 7A.

ES 2 330 689 T3

Intermedio 16A

[2-(2-Cloro-2-oxoetoxi)etil](4-metoxibencil)-carbamato de bencilo



Etapa a)

Se agitan 12 g (74,4 mmol) de (2-hidroxietil)-carbamato de terc-butilo con 43,6 g (223,3 mmol) de bromoacetato de terc-butilo en una mezcla de 400 ml de tolueno y 20 g de hidróxido de sodio concentrado en presencia de 200 mg (0,59 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio durante 1 h a TA. Se añaden a continuación 15 g más de bromoacetato de terc-butilo y la mezcla se agita durante una hora más a TA. Se diluye después con tolueno y agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca y se concentra al vacío. Se añaden al residuo 100 ml de ácido trifluoroacético y se agita 90 min a TA. Después, el residuo resinoso se concentra y se trata con éter dietílico. Se separa por decantación y se seca la resina remanente al alto vacío. Se obtienen así 10,8 g (62% d.t.) del compuesto intermedio ácido (2-amino-etoxi)acético (como trifluoroacetato).

CCF (acetonitrilo/agua/ácido acético glacial 5:1:0,2): $R_f = 0,08$.

Etapa b)

El aminoácido obtenido anteriormente se hace reaccionar, a continuación, como se ha descrito para el Intermedio 12A, dando ácido (2-[[[(benciloxi)carbonil](4-metoxibencil)amino]etoxi)acético.

Rendimiento: 2,56 g (13% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 5,16$ min;

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,1$ min; $m/z = 374$ (M+H)⁺.

Etapa c)

Se hacen reaccionar 2,56 g (6,86 mmol) del ácido (2-[[[(benciloxi)carbonil](4-metoxibencil)amino]etoxi)acético obtenido, tal como se ha descrito para el intermedio 12A, con cloruro de tionilo, dando el compuesto del título.

Rendimiento: 2,65 g (99% d.t.) HPLC (procedimiento 2). $R_t = 5,11$ min.

Ejemplos de realización

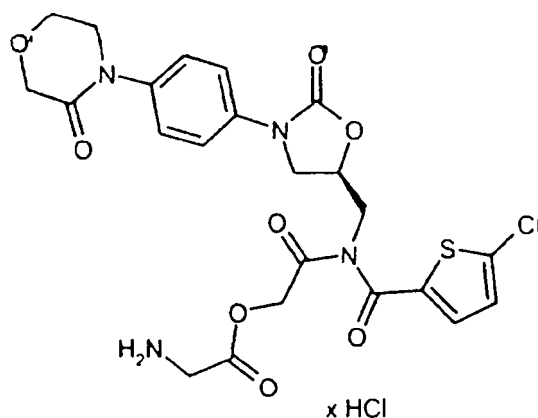
Indicación general 2 para preparar sales de cesio de ácidos carboxílicos o derivados de aminoácido protegidos de forma adecuada

Se disuelve 1 mmol del ácido carboxílico correspondiente en una mezcla de 10 ml de dioxano y 10 ml de agua y se añaden 0,5 ml de carbonato de cesio. A continuación se liofiliza.

ES 2 330 689 T3

Ejemplo 1

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



Etapa a)

Se disuelven 11 mg (21 μ mol) del Intermedio 1A con 7,9 mg (26 μ mol) de la sal de cesio de Boc-glicina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-glicina) en 5 ml de DMF. Después de 3 h de agitación a TA se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 7 mg (50% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,2 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 2,11 min; m/z = 651 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se añaden los 7 mg (11 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 3 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^\circ\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

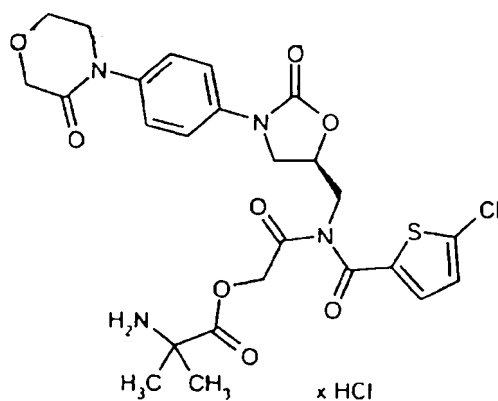
Rendimiento: 4,5 mg (72% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,2 min;

CL-EM (procedimiento 5). Rt = 1,41 min; m/z = 551 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

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



ES 2 330 689 T3

Etapa a)

Se disuelven 38 mg (74 μ mol) del Intermedio 1A con 32,3 mg (96 μ mol) de la sal de cesio de N-Boc-2-metilalanina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-2-metilalanina) en 38 ml de DMF. Después de 3 h de agitación a TA con tratamiento de ultrasonidos se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 29 mg (58% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,38 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 2,27 min; m/z = 679 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se añaden 16,3 mg (24 μ mol) de los obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 3 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

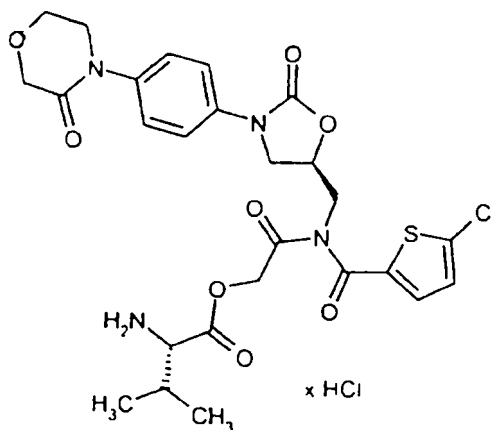
Rendimiento: 13 mg (88% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,3 min;

CL-EM (procedimiento 5). Rt = 1,27 min; m/z = 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Clorhidrato de L-valinato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetilo]



Etapa a)

Se disuelven 19 mg (37 μ mol) del Intermedio 1A con 16,8 mg (48 μ mol) de la sal de cesio de N-Boc-valina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-valina) en 10 ml de DMF. Después de 3 h de agitación a TA con tratamiento de ultrasonidos se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 13,5 mg (53% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,45 min;

CL-EM (procedimiento 4): Rt = 2,69 min; m/z = 693 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Etapla b)

Se añaden los 13,5 mg (19 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 3 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

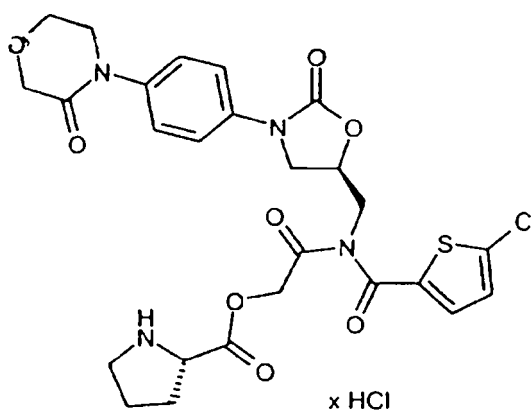
Rendimiento: 12 mg (98% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,43$ min;

CL-EM (procedimiento 5). $R_t = 1,54$ min; $m/z = 593$ (M+H) $^{+}$.

Ejemplo 4

Clorhidrato de L-prolinato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]amino]-2-oxoetilo



Etapla a)

Se disuelven 20 mg (39 μ mol) del Intermedio 1A con 17,6 mg (51 μ mol) de la sal de cesio de N-Boc-prolina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-prolina) en 5 ml de DMF. Después de 2 h de agitación a TA con tratamiento de ultrasonidos se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 11,4 mg (42% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 5,44$ min;

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,61$ min; $m/z = 691$ (M+H) $^{+}$.

Etapla b)

Se añaden 11,3 mg (16 μ mol) de los obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 2,5 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

Rendimiento: 10 mg (97% d.t.)

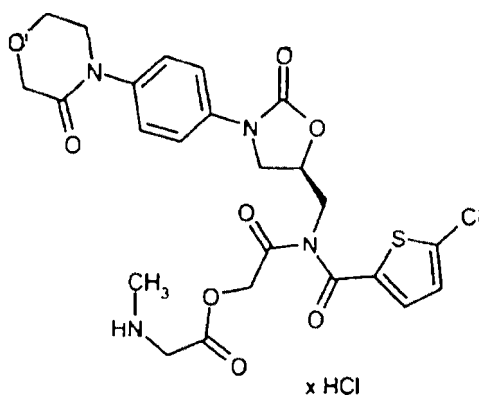
HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,34$ min;

CL-EM (procedimiento 6). $R_t = 1,26$ min; $m/z = 591$ (M+H) $^{+}$.

ES 2 330 689 T3

Ejemplo 5

Clorhidrato de N-metilglicinato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetilo



Etapa a)

Se disuelven 20 mg (39 μ mol) del Intermedio 1A con 17,5 mg (55 μ mol) de la sal de cesio de N-Boc-sarcosina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-sarcosina) en 4 ml de DMF. Después de 3 h de agitación a TA con tratamiento de ultrasonidos se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 11 mg (42% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,35 min;

CL-EM (procedimiento 5): Rt = 2,43 min; m/z = 665 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se añaden los 11 mg (16 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 2 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

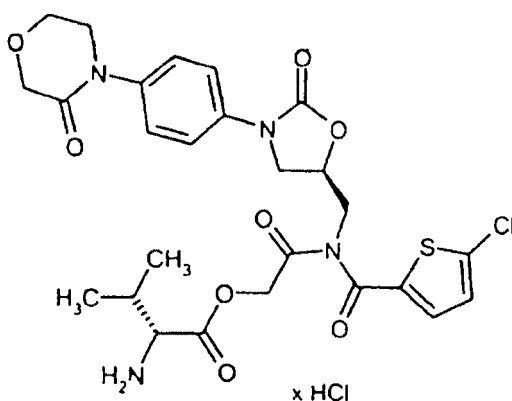
Rendimiento: 9,5 mg (96% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,24 min;

CL-EM (procedimiento 4). Rt = 1,57 min; m/z = 565 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

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



ES 2 330 689 T3

Etapa a)

Se disuelven 20 mg (40 μ mol) del Intermedio 1A con 19 mg (55 μ mol) de la sal de cesio de N-Boc-valina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-valina) en 4 ml de DMF. Después de 2 h de agitación a TA se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 23 mg (85% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,6 min;

CL-EM (procedimiento 4): Rt = 2,72 min; m/z = 693 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se añaden los 23 mg (33 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 3 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

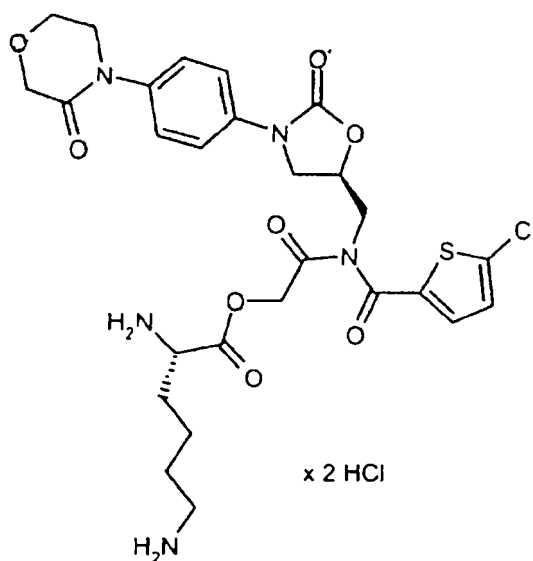
Rendimiento: 20 mg (96% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,5 min;

CL-EM (procedimiento 6). Rt = 1,3 min; m/z = 593 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

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



Etapa a)

Se disuelven 20 mg (40 μ mol) del Intermedio 1A con 26 mg (55 μ mol) de la sal de cesio de N-N'-bis-Boc-lisina (preparada según la Indicación general 2 a partir de N-N'-bis-Boc-lisina) en 4 ml de DMF. Después de 2 h de agitación a TA se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 14 mg (43% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,63 min;

CL-EM (procedimiento 5): Rt = 2,66 min; m/z = 822 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Etapa b)

Se añaden los 14 mg (17 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 2,5 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 30 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^\circ\text{C}$ y el residuo

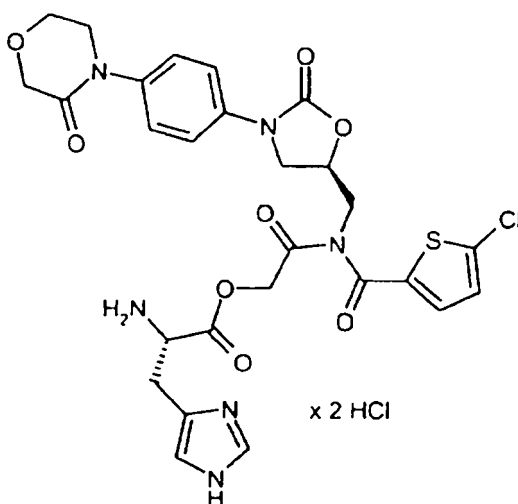
Rendimiento: 10 mg (86% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,1$ min;

CL-EM (procedimiento 6). $R_t = 0,92$ min; $m/z = 622$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 8

Clorhidrato de L-histidinato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetilo



Etapa a)

Se disuelven 20 mg (40 μ mol) del Intermedio 1A con 21 mg (55 μ mol) de la sal de cesio de Boc-L-histidina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-L-histidina) en 4 ml de DMF. Después de 2,5 h de agitación a TA se elimina el disolvente al vacío. El residuo se recoge en acetonitrilo/agua (1:1) y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 21,9 mg (77% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,64$ min;

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,67$ min; $m/z = 731$ (M+H) $^+$.

Etapa b)

Se añaden los 21,9 mg (30 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 6 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 90 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^\circ\text{C}$. El residuo se recoge en acetonitrilo/agua y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

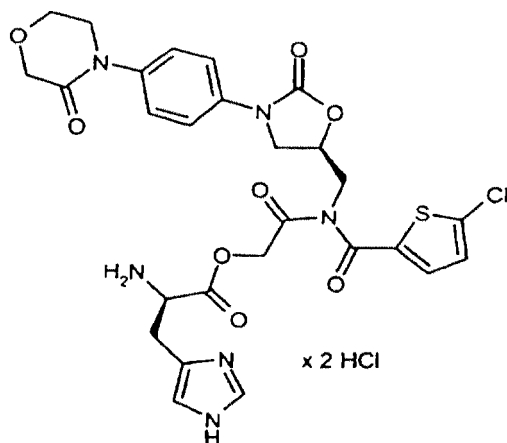
Rendimiento: 7,2 mg (34% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,11$ min;

CL-EM (procedimiento 6). $R_t = 2,56$ min; $m/z = 631$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 9

Clorhidrato de *D*-histidinato de 2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetilo



Etapa a)

Se disuelven 25 mg (49 μ mol) del Intermedio 1A con 26 mg (68 μ mol) de la sal de cesio de Boc-D-histidina (preparada según la Indicación general 2 a partir de Boc-D-histidina) en 5 ml de DMF. Después de 16 h de agitación a TA se elimina el disolvente al vacío. El residuo se recoge en acetonitrilo/agua (1:1) y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 18,3 mg (51% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,62 min;

Etapa b)

Se añaden 18 mg (25 μ mol) de los obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior a 2 ml de una solución al 22% de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 4 h se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^\circ\text{C}$. El residuo se recoge en acetonitrilo/agua y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano.

Rendimiento: 6 mg (37% d.t.)

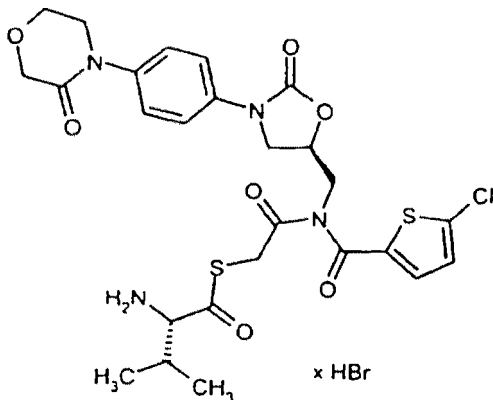
HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,1 min;

CL-EM (procedimiento 6). Rt = 1,15 min; m/z = 631 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

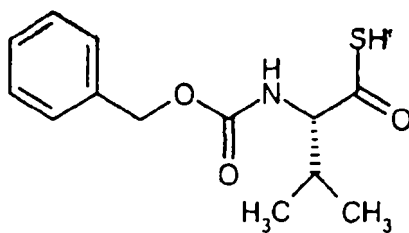
Ejemplo 10

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



Etapa a)

S-ácido (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metilbutanoico



El compuesto del título se prepara a partir de Z-valina análogamente a indicaciones conocidas de la bibliografía [R. Michelot y col., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 2201].

Etapa b)

Se recogen 200 mg (748 μ mol) de S-ácido (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metilbutanoico en 10 ml de dioxano y 10 ml de agua y se añaden 110 mg (337 μ mol) de carbonato de cesio. Tan pronto como aparezca una solución clara, se liofiliza. Se obtienen 300 mg de la sal de cesio en rendimiento cuantitativo.

Se disuelven 27 mg (68 μ mol) de esta sal de cesio así como 25 mg (49 μ mol) del Intermedio 1A en 5 ml de DMF. Después de 2 h de agitación a TA se elimina el disolvente al vacío. El residuo se recoge en acetonitrilo/agua (1:1) y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 24 mg (66% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,62 min;

CL-EM (procedimiento 6). Rt = 2,47 min, m/z = 743 (M+H)⁺.

Etapa c)

Los 24 mg (32,3 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior se añaden a 2 ml de una solución al 33% de hidruro de bromo en ácido acético glacial. Después de 1 h de agitación a TA se concentra la mezcla a $\leq 25^\circ\text{C}$ y el residuo obtenido se liofiliza en dioxano/agua.

ES 2 330 689 T3

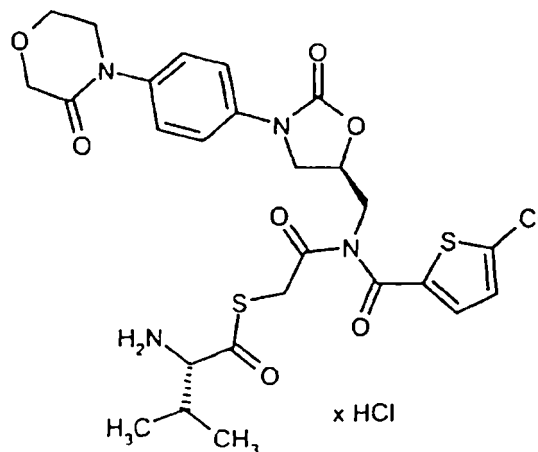
Rendimiento: 21 mg (94% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,43;

5 CL-EM (procedimiento 4): Rt = 1,63 min, m/z = 609 (M+H)⁺.

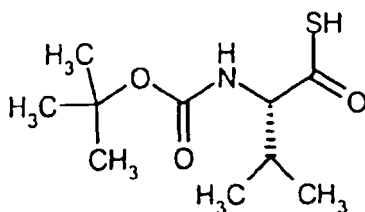
Ejemplo 11

10 *Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-metilbutanoato de S-{2-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]-2-oxoetilo]}*



Etapa a)

35 *S-ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico*



45 El compuesto del título se prepara a partir de boc-valina análogamente a indicaciones conocidas de la bibliografía [R. Michelot y col., Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 2201].

Etapa b)

50 Se recogen 200 mg (857 μmol) de S-ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico en 10 ml de dioxano y 10 ml de agua y se añaden 126 mg (386 μmol) de carbonato de cesio. Tan pronto como aparezca una solución clara, se liofiliza. Se obtienen 310 mg de la sal de cesio en rendimiento cuantitativo.

55 Se disuelven 25 mg (68 μmol) de esta sal de cesio así como 25 mg (49 μmol) del Intermedio 1A en 4 ml de DMF. Después de 1 h de agitación a TA se elimina el disolvente al vacío. El residuo se recoge en acetonitrilo/agua (1:1) y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

60 Rendimiento: 23 mg (65% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,64 min;

65 CL-EM (procedimiento 4). Rt = 2,76 min, m/z = 709 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Etapa c)

Los 23 mg (32 μ mol) obtenidos en la etapa intermedia protegida anterior se añaden a 4 ml de una solución al 33% de hidruro de bromo en dioxano. Después de 1 h de agitación a TA se concentra la mezcla a $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y el residuo

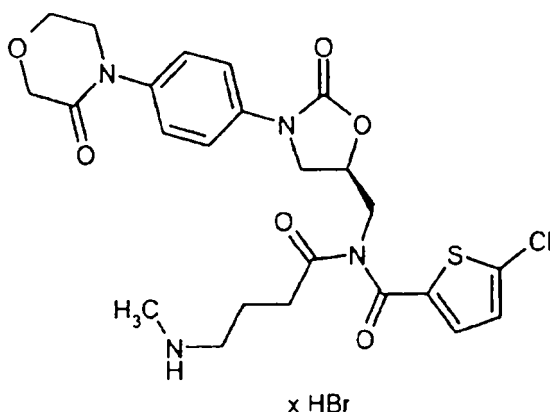
Rendimiento: 20 mg (97% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,47$;

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,35$ min, $m/z = 609$ (M+H) $^{+}$.

Ejemplo 12

Bromhidrato de 5-cloro-N-[4-(metilamino)butanoil]-N-((5S)-2-oxo-3-3-[4-(3-oxomorfonil-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxamida



Etapa a)

Se disuelven 145,4 mg (0,334 mmol) del compuesto (A) en 25 ml de DMF, se añaden 24 mg (1 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Después se añaden 1,8 g (6,67 mmol) del Intermedio 7A. Se agita durante otros 15 min a TA y se añaden a la preparación unas gotas de agua. Después se concentra y el residuo se recoge en 300 ml de diclorometano. Se extrae primero con agua y después tres veces con 300 ml de una solución al 5% de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de diclorometano se separa y se concentra. El residuo se añade a una mezcla de 15 ml de diclorometano y 10 ml de éter dietílico. Se separa por filtración lo no disuelto y la solución restante se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes que contienen un subproducto bis-acilado, que aparece tras enolización del compuesto monoacilo, se concentran y se secan al alto vacío. Se obtiene una fracción limpia de 41 mg (13,6% d.t.), así como una fracción ligeramente contaminada de 59 mg (19,6% d.t.), que se usan conjuntamente en la etapa siguiente.

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 6,06$ min;

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,88$ min; $m/z = 902$ (M+H) $^{+}$.

Etapa b)

Se recogen los 100 mg (0,11 mmol) obtenidos en la etapa intermedia Z-prottegida anterior en 3,3 ml de ácido acético glacial y se mezclan con 17 ml de una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético glacial. En estas condiciones se produce también la descomposición del éster enólico. Después de 5 min de agitación a TA se concluye la reacción proporcionando el compuesto objetivo y la preparación se concentra a alto vacío. El residuo se concentra dos veces a partir de acetonitrilo y a continuación se purifica mediante HPLC preparativa.

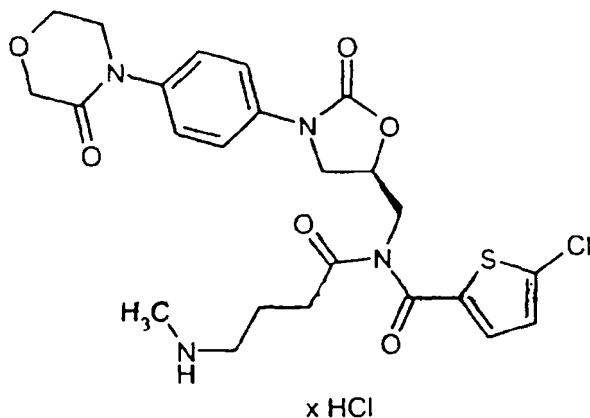
Rendimiento: 29,6 mg (73,5% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,2$ min;

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 535$ (M+H) $^{+}$.

Ejemplo 13

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



Se disuelven 59 mg (0,096 mmol) del compuesto del Ejemplo 12 en 40 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se añade 1 g (4,8 mmol) de éster di-terc-butílico del ácido pirocarbónico ("Boc-anhídrido"). A continuación se añaden, en porciones, 37 μ l de N,N-diisopropiletilamina, no superándose un valor de pH de 7,8. Tras concluir la reacción tras aproximadamente 15 min se ajusta el valor de pH con ácido acético entre 3 y 4 y se concentra al vacío. El residuo se recoge en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al vacío, obteniéndose 15,5 mg (26% d.t.) de intermedio Boc-protégido. Luego, se tratan 12,5 mg (0,02 mmol) de este producto con 5 ml de solución de cloruro de hidrógeno al 22% en dioxano. Después de 10 min se concentra la mezcla al vacío a $\leq 25^{\circ}\text{C}$. El residuo se recoge en agua y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 4 y a continuación se liofiliza.

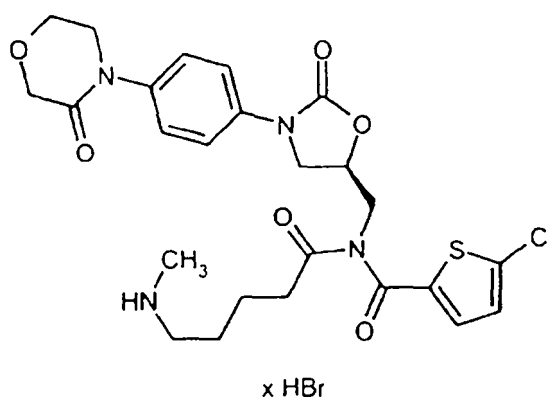
Rendimiento: 3,5 mg (31% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,24 min;

CL-EM (procedimiento 5): Rt = 1,43 min; m/z = 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

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



Etapa a)

Se disuelven 153,6 mg (0,352 mmol) del compuesto (A) en 25 ml de DMF, se añaden 25 mg (1 mmol) de hidruro de sodio, y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Después se añaden 2 g (7,05 mmol) del Intermedio 8A, disueltos en 5 ml de DMF. Se agita adicionalmente durante 15 min a TA y se añaden a la preparación unas gotas de agua. Después se concentra, y el residuo se recoge en 500 ml de diclorometano. Se extrae dos veces con 300 ml de solución al 5%

ES 2 330 689 T3

de hidrogenocarbonato de sodio. La fase del diclorometano se separa y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes que contienen un subproducto bis-acilado, que aparece tras enolización del compuesto monoacilo, se concentran y se secan al alto vacío. Se obtienen 50 mg (15,2% d.t.) de una fracción ligeramente contaminada, que se usa como tal en la etapa siguiente.

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 6,23$ min.

Etapa b)

Se recogen los 50 mg (0,27 mmol) obtenidos en la etapa intermedia Z-prottegida anterior en 1 ml de ácido acético glacial y se mezclan con 5 ml de una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético glacial. En estas condiciones se produce también la descomposición de los ésteres enólicos. Después de agitar durante 10 min a TA se concluye la reacción proporcionando el compuesto objetivo y la preparación se concentra a alto vacío. El residuo se concentra dos veces a partir de acetonitrilo y a continuación se purifica mediante HPLC preparativa varias veces.

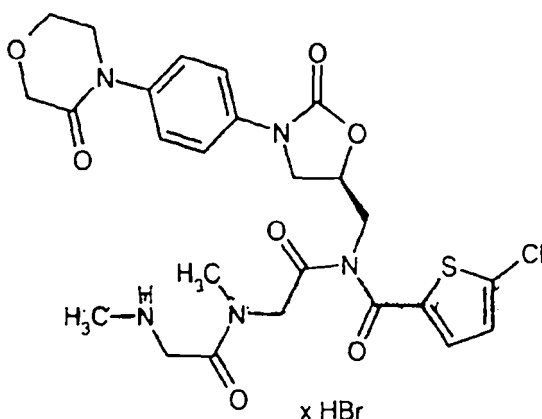
Rendimiento: 0,5 mg (3% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,32$ min;

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 549(M+H)^+$.

Ejemplo 15

Bromhidrato de N-metilglicil-N-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-N²-metil-N-[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]glicinamida



Etapa a)

Se disuelven 108 mg (0,19 mmol) del Intermedio 2A en 25 ml de DMF, se añaden 14 mg (0,57 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 15 min a TA. Después se añaden 534 mg (2,95 mmol) del Intermedio 11A, disuelto en 5 ml de DMF. Se agita durante otros 10 min a TA y después se añaden a la preparación unas gotas de agua. Después se concentra y el residuo se recoge en 500 ml de diclorometano. Se extrae tres veces con 300 ml de una solución al 5% de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de diclorometano se separa y se concentra. El residuo se purifica dos veces por HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 31 mg (23% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 5,15$ min;

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,28$ min; $m/z = 712 (M+H)^+$.

Etapa b)

Se recogen los 31 mg (0,044 mmol) obtenidos en la etapa intermedia Z-prottegida anterior en 1 ml de ácido acético glacial y se mezclan con 3 ml de una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético glacial. Después de agitar durante 45 min a TA se concentra a alto vacío. El residuo se purifica varias veces mediante HPLC preparativa.

ES 2 330 689 T3

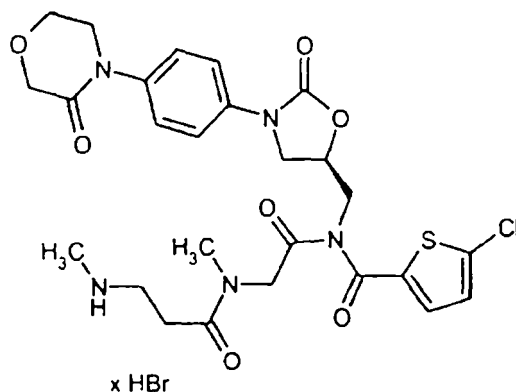
Rendimiento: 1 mg (3,3% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,23 min;

CL-EM (procedimiento 4): Rt = 1,32 min; m/z = 578 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

Bromhidrato de N-metil-β-alanil-N-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-N²-metil-N-[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]glicinamida



Etapa a)

Se disuelven 40 mg (0,069 mmol) del Intermedio 6A en 10 ml de DMF, se añaden 5 mg (0,21 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 15 min a TA. Después se añaden 249 mg (1,38 mmol) del Intermedio 11A, disuelto en 5 ml de DMF. Se agita durante otros 15 min a TA y después se añaden a la preparación unas gotas de agua. Después se concentra y el residuo se recoge en 500 ml de diclorometano. Se extrae dos veces con 50 ml de una solución al 5% de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de diclorometano se separa y se concentra. El residuo se purifica dos veces por HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan al alto vacío.

Rendimiento: 4,6 mg (23% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,16 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 2,17 min; m/z = 726 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se recogen 4,2 mg (0,006 mmol) de los obtenidos en la etapa intermedia Z-protégida anterior en 1 ml de ácido acético glacial. Después de 30 min de agitación a TA se concentra a alto vacío. El residuo se recoge en agua, se extrae con diclorometano y la fase acuosa se liofiliza a continuación.

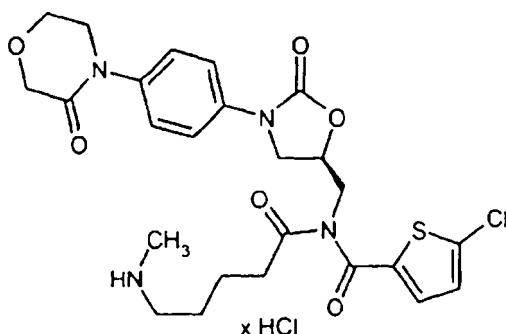
Rendimiento: 2 mg (51% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,25 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 1,16 min; m/z = 592 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

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



Etapa a)

Se disuelven 1,96 g (4,5 mmol) del compuesto A en 70 ml de DMF, se añaden 323 mg (13,5 mmol) y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Después se añaden 5,1 g (18 mmol) del Intermedio 8A, disuelto en 10 ml de DMF. Se agita durante otros 15 min a TA y se añaden a la preparación 20 ml de agua. Después se concentra y el residuo se recoge en 500 ml de acetato de etilo. Se extrae tres veces con 300 ml de una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%. La fase de acetato de etilo se separa y se concentra. El residuo se añade a una mezcla de diclorometano/éter dietílico (2:1) y se filtra a continuación. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se mezcla después de 2 horas con solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, descomponiéndose el éster enólico surgido inicialmente. A continuación se concentra y el residuo remanente se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1 como eluyente. Las fracciones correspondientes se concentran, obteniéndose 721 mg (23,5% d.t.) del producto de la etapa intermedia Z-protégida.

HPLC (procedimiento 2). Rt = 5,54 min.

Etapa b)

Se agitan 720 mg (1,05 mmol) del intermedio Z-protégido obtenido anteriormente en 20 ml de ácido trifluoroacético exento de agua durante la noche. La preparación se concentra a continuación al vacío, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 100 ml de ácido acético ajustado a pH 3 y se extrae dos veces, en cada caso con 100 ml de diclorometano y 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Tras concentrar las fracciones correspondientes y de liofilizar a partir del ácido clorhídrico (pH 3) se obtiene el compuesto objetivo.

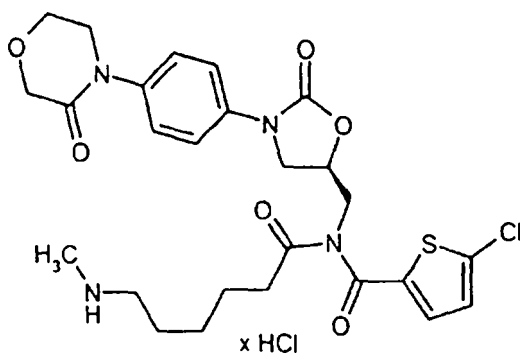
Rendimiento: 20 mg (3,3 d.t.)

HPLC (procedimiento 2). Rt = 4,29 min;

CL-EM (procedimiento 5). Rt = 1,27 min; m/z = 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

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



Etapa a)

Se disuelven 2 g (4,59 mmol) del compuesto (A) en 70 ml de DMF, se añaden 330 mg (13,8 mmol) y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Después se añaden 5,1 g (18 mmol) del Intermedio 10A, disuelto en 10 ml de DMF. Se agita durante otros 15 min a TA y se añaden a la preparación 20 ml de agua. El residuo se mezcla durante 2 horas con 100 ml de solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, descomponiéndose el éster enólico surgido inicialmente. A continuación se concentra y el residuo se recoge en 600 ml de acetato de etilo. Se extrae tres veces con solución de carbonato de sodio al 10%. La fase de acetato de etilo se separa y se concentra. El residuo se añade a 150 ml de una mezcla de diclorometano/éter dietílico (2:1) y a continuación se filtra. La solución remanente se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1 como eluyente. Las fracciones correspondientes se concentran, obteniéndose el producto todavía ligeramente contaminado. Una nueva purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetonitrilo/diclorometano 1:1 como eluyente condujo a la obtención de 572 mg (18% d.t.) del producto limpio de la etapa intermedia Z-protégida.

HPLC (procedimiento 2). Rt = 5,68 min.

Etapa b)

Se tratan 572 mg (0,82 mmol) del intermedio obtenido anteriormente en 50 ml de ácido trifluoroacético exento de agua durante 6 horas en baño de ultrasonidos. La preparación se concentra a continuación al vacío, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 100 ml de ácido acético ajustado a pH 3 y se filtra. La fase acuosa se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Tras concentrar las fracciones correspondientes y de liofilizar a partir del ácido clorhídrico (pH 3) se obtienen 283 mg (58% d.t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 2). Rt = 4,35 min;

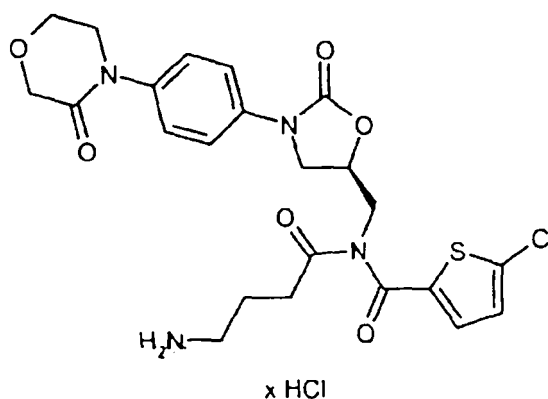
CL-EM (procedimiento 5). Rt = 1,24 min; m/z = 563 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 19

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

35



40

45

50

Etapa a)

Se disuelven 1,33 g (3,06 mmol) del compuesto (A) en 75 ml de DMF, se añaden 220 mg (9,2 mmol) de hidruro de sodio, y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Después se añaden 11,5 g (30,6 mmol) el Intermedio 14A, disueltos en 10 ml de DMF. Se agita otros 15 min a TA y se añaden a la preparación después 20 ml de agua. Después se concentra y el residuo se recoge en 300 ml de acetato de etilo. Se extrae tres veces con 300 ml de solución de carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separa, se concentra y el residuo se recoge en 50 ml de diclorometano. Después de agitar brevemente se separan por filtración los componentes no solubles y se concentra la fase de diclorometano. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1 como eluyente. Las fracciones que contienen producto, que contienen un subproducto bis-acilado (m/z = 1113), se concentran. A continuación se mezcla removiendo durante 2 h con 10 ml de solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, descomponiéndose el éster enólico surgido inicialmente. A continuación se concentra y el residuo que permanece se purifica de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1. Las fracciones correspondientes se concentran, obteniéndose 151 mg (7% d.t.) del intermedio protegido dos veces.

60

65

ES 2 330 689 T3

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,83 min;

CL-EM (procedimiento 6). Rt = 2,61 min; m/z = 775 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se agitan los 151 mg (0,2 mmol) obtenidos en la etapa intermedia anterior en 8 ml de ácido trifluoroacético exento de agua durante la noche a TA. La preparación se concentra después al alto vacío, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 100 de ácido clorhídrico ajustado a pH 3 y se extrae con 75 ml de diclorometano, así como, a continuación, dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentra y el residuo se liofiliza en ácido clorhídrico.

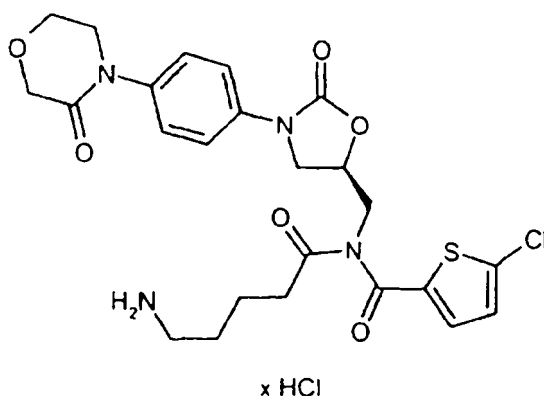
Rendimiento: 70 mg (64% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,13 min;

CL-EM (procedimiento 5): Rt = 1,38 min; m/z = 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

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



Etapa a)

Se disuelven 2,83 g (6,5 mmol) del compuesto (A) en 100 ml de DMF, se añaden 468 mg (19,5 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Se añaden después 7,6 g (19,5 mmol) del Intermedio 12A, disueltos en 10 ml de DMF. Se agita otros 15 min a TA y después se añaden a la preparación 20 ml de agua. A continuación se concentra y el residuo se mezcla removiendo durante 1 h con 150 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, descomponiéndose los ésteres enólicos surgidos inicialmente. A continuación se concentra y el residuo se recoge en 700 ml de acetato de etilo. Se extrae dos veces, con 200 ml cada vez de una solución de carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separa, se concentra y el residuo se recoge en 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de éter dietílico. Después de agitar brevemente se separan por filtración los componentes no disueltos y se concentra la fase orgánica. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 4:1 como eluyente. Las fracciones correspondientes se concentran y el residuo se recoge en 10 ml de acetato de etilo. Se añaden 100 ml de éter dietílico frío y se deja reposar 30 min a 0°C. Se filtra y el residuo se trata de nuevo con 100 ml de éter dietílico. Tras una nueva filtración se recoge el residuo se seca, obteniéndose 1 g (20% d.t.) del intermedio protegido dos veces.

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,92 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 2,68 min; m/z = 789 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Etapla b)

Se trata 1 g (1,3 mmol) obtenido en la etapa intermedia en 70 ml de ácido trifluoroacético exento de agua durante 6 h en baño de ultrasonidos. La preparación se concentra después al alto vacío, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 350 ml de ácido clorhídrico ajustado a pH 3 y, después de agitar durante 15 min a TA, se extrae con 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se separa, y después, para eliminar el acetato de etilo restante, se destila brevemente en alto vacío y finalmente se liofiliza.

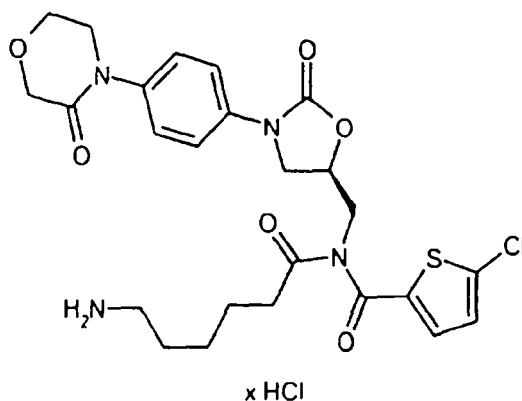
Rendimiento: 586 mg (81% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,2 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 1,17 min; m/z = 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

Clorhidrato de N-(6-aminohexanoil)-5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxamida



Etapla a)

Se disuelven 1,6 g (3,7 mmol) del compuesto (A) en 50 ml de DMF, se añaden 263 mg (11 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Se añaden después 14,1 g (36,6 mmol) del Intermedio 13A, disueltos en 10 ml de DMF. Se agita otros 15 min a TA y después se añaden a la preparación 20 ml de agua. A continuación se concentra y el residuo se recoge en 500 ml de acetato de etilo. Se extrae tres veces, con 100 ml cada vez de una solución de carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separa, se concentra y el residuo se recoge en 15 ml de diclorometano/éter dietílico (2:1). Después de agitar brevemente se separan por filtración los componentes no disueltos y se concentra la fase orgánica. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo/tolueno 5:1 como eluyente, obteniéndose 256 g (9% d.t.) del intermedio protegido dos veces.

HPLC (procedimiento 2): Rt = 6,07 min;

CL-EM (procedimiento 5): Rt = 2,92 min; m/z = 803 (M+H)⁺.

Etapla b)

Se agitan los 256 g (0,32 mmol) obtenidos en la etapa intermedia anterior en 10 ml de ácido trifluoroacético exento de agua durante la noche a temperatura ambiente. La preparación se concentra después al alto vacío, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 100 ml de ácido clorhídrico ajustado a pH 3 y, después de 15 min de agitación a TA, se extrae con 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se separa, y a continuación, se extrae de nuevo con 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 29 mg (16% d.t.)

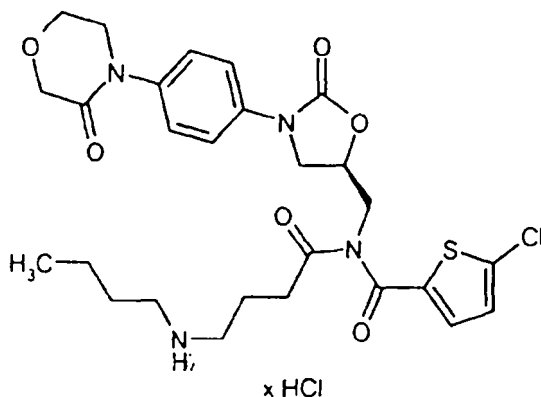
HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,28 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 1,24 min; m/z = 549 (M+H)⁺.

ES 2 330 689 T3

Ejemplo 22

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



Etapa a)

Se disuelven 3,215 g (7,38 mmol) del compuesto (A) en 60 ml de DMF, se añaden 531 mg (22,1 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Se añaden después 6,9 g (22,1 mmol) del Intermedio 15A, disueltos en 10 ml de DMF. Se agita otros 10 min a TA y después se añaden a la preparación 10 ml de agua. A continuación se concentra y el residuo se agita durante la noche con 70 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, descomponiéndose los ésteres enólicos surgidos inicialmente. Se filtra y se concentra la solución remanente. El residuo se recoge en 600 ml de acetato de etilo y se extrae tres veces con 100 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% y una vez con agua. La fase de acetato de etilo se separa y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetonitrilo/diclorometano 1:1 como eluyente. Las fracciones correspondientes se concentran. El producto resinoso remanente se recoge en 20 ml de acetato de etilo y se mezcla con 40 ml de éter dietílico frío. Se filtra y el residuo remanente se lava con éter dietílico. Después de secar al alto vacío se obtienen 1,7 g (32,4% d.t.) del intermedio Z-prottegido.

HPLC (procedimiento 2): Rt = 6,0 min;

CL-EM (procedimiento 12): Rt = 3,9 min; m/z = 711 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se recogen 1,7 g (1,3 mmol) del intermedio protegido en 50 ml de ácido trifluoroacético exento de agua y se trata durante 5 h con ultrasonidos. La preparación se concentra después al alto vacío, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 200 ml de ácido clorhídrico ajustado a pH 3 y se extrae tres veces con 25 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se liofiliza, y a continuación se recoge una vez más en ácido acético (pH 3), se filtra y se liofiliza de nuevo.

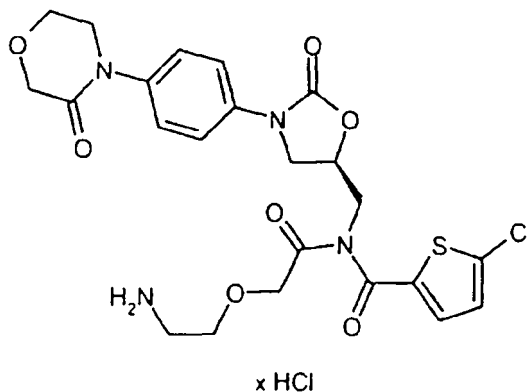
Rendimiento: 450 mg (31% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,57 min;

CL-EM (procedimiento 13): Rt = 2,81 min; m/z = 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

Clorhidrato de *N*-[(2-aminoetoxi)acetil]-5-cloro-*N*-[({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiófen-2-carboxamida



Etapa a)

Se disuelven 589,6 mg (1,35 mmol) del compuesto (A) en 25 ml de DMF, se añaden 97 mg (4 mmol) de hidruro de sodio y la mezcla se agita durante 30 min a TA. Se añaden después 2,65 g (6,76 mmol) del Intermedio 16A, disueltos en 4 ml de DMF. Se agita otros 10 min a TA y después se añaden a la preparación 5 ml de agua. A continuación se concentra y el residuo se agita durante la noche con 150 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano. A continuación se concentra de nuevo y el residuo se recoge en 200 ml de acetato de etilo. Se extrae dos veces, con 50 ml de una solución de carbonato de sodio al 10% cada vez. La fase orgánica se separa, se concentra y el residuo se mezcla con agitación con 30 ml de acetato de etilo. Se separan por filtración los componentes no disueltos y se concentra la fase orgánica. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetonitrilo/diclorometano 1:1 como eluyente. Las fracciones que contienen producto se concentran y el residuo se purifica de nuevo mediante HPLC preparativa (procedimiento 1). Las fracciones correspondientes se concentran y se secan, obteniéndose 30 mg (3% d.t.) del intermedio doblemente protegido.

HPLC (procedimiento 2): Rt = 5,71 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 3,74 min; m/z = 791 (M+H)⁺.

Etapa b)

Se agitan los 30 mg (0,038 mmol) de la etapa intermedia protegida en 50 ml de ácido trifluoroacético exento de agua durante la noche. La preparación se concentra después al alto vacío, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 20°C. El residuo se recoge en 30 ml de ácido clorhídrico ajustado a pH 3 y se añaden a la mezcla 20 ml de diclorometano. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo con 20 ml de diclorometano y a continuación con 20 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separa, y después, para eliminar el acetato de etilo restante, se destila brevemente en alto vacío y finalmente se liofiliza.

Rendimiento: 17 mg (78% d.t.)

HPLC (procedimiento 2): Rt = 4,14 min;

CL-EM (procedimiento 6): Rt = 1,167 min; m/z = 537 (M+H)⁺.

B. Determinación de la solubilidad, la estabilidad y el comportamiento de liberación

a) Determinación de la solubilidad

La sustancia de prueba se suspende en agua o ácido clorhídrico diluido (pH 4). Esta suspensión se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Tras ultracentrifugación a 224000 g durante 30 min se diluye el sobrenadante con DMSO y se analiza mediante HPLC. Se cuantifica sobre una curva de calibración de dos puntos del compuesto de ensayo en DMSO.

ES 2 330 689 T3

Procedimiento de HPLC

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuaternaria (G1311A), muestreador automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Zorbax Extend-C18 3,5 μ ; temperatura: 40°C, eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; caudal. 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98% de A, 2% de B; rampa 0,5-4,5 min 10% de A, 90% de B; 4,5-6 min 10% de A, 90% de B; rampa 6,5-6,7 min 98% de A, 2% de B, 6,7-7,5 min 98% de A, 2% de B.

En la Tabla 1 se representan los valores de solubilidad de los ejemplos de realización representativos en ácido clorhídrico diluido (pH 4)

TABLA 1

Ejemplo N°	Solubilidad [mg/litro]
1	320
2	>500
3	340
4	480
5	330
6	960
7	340
10	680
11	960
12	350

No se observa descomposición del compuesto del ejemplo en estas soluciones. La solubilidad de las sustancias activas que sirven de base [compuesto (A)] en ácido clorhídrico diluido (pH 4) se determina en este ensayo con 8,1 mg/litro.

En dextrosa al 5%, ajustada a pH 4 con ácido clorhídrico, se determina una solubilidad de 2,70 g/litro para el compuesto del Ejemplo 13; para los compuestos de los Ejemplos 20,21 y 22 se miden solubilidades superiores a 3 g/litro.

b) Estabilidad en tampones a diferentes valores de pH

Se pesan 0,3 mg de la sustancia de ensayo en un vial de HPLC de 2 ml y se añaden 0,5 ml de acetonitrilo. Para disolver la sustancia se somete el recipiente de muestras durante aproximadamente 10 segundos a un baño de ultrasonidos. A continuación se añaden 0,5 de la solución tampón correspondiente y la muestra se trata de nuevo con un baño de ultrasonidos.

Soluciones tampón que se usan

pH 4,0: se ajusta 1 litro de agua Millipore con ácido clorhídrico 1 N a pH 4.

pH 7,4: se enrasan 90 g de cloruro de sodio, 13,61 g de hidrógenofosfato de potasio y 83,35 g de hidróxido de sodio acuoso 1 M a un litro con agua Millipore y después se diluyen 1:10.

Durante un intervalo de tiempo de 24 horas a 37°C se analizan cada hora respectivamente 5 μ l de la solución de muestra por HPLC sobre su contenido en sustancia de ensayo no modificada. La cuantificación se realiza sobre el porcentaje de área de los picos correspondientes.

Procedimiento de HPLC

Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), horno de columna (G1316a), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4,6 mm, 5 μ m; temperatura de columna: 30°C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo.

ES 2 330 689 T3

Gradiente 1

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

Gradiente 2

0-3,0 min 78% de A, 22% de B → 3,0-15,0 min 78% de A, 22% de B → 15,0-17,0 min 10% de A, 90% de B → 17,0-18,0 min 10% de A, 90% de B → 18,0-20,0 min 98% de A, 2% de B → 20,0-23,0 min 98% de A, 2% de B; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Gradiente 3

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

En la Tabla 2 se representan las relaciones de las áreas de los picos (F) en los puntos temporales correspondientes en relación con las áreas de los picos en el punto temporal inicial para los ejemplos de realización representativos:

TABLA 2

Ejemplo Nº	Tampón pH	% de sustancia de ensayo después de 4 h [F(t=4h) x 100 / F (t = 0h)]	% de sustancia de ensayo después de 24 h [F(t=24h) x 100 / F (t = 0h)]
1	4	100	99
1	7,4	49	3
2	4	100	100
2	7,4	96	80
3	4	100	99
3	7,4	88	48
4	4	100	100
4	7,4	31	0
5	4	100	94
5	7,4	68	14
6	4	100	98
6	7,4	90	59
7	4	100	99
7	7,4	48	3
8	4	99	81
8	7,4	2	0
10	4	100	99
10	7,4	8	0
11	4	100	99
11	7,4	10	0

ES 2 330 689 T3

Ejemplo Nº	Tampón pH	% de sustancia de ensayo después de 4 h [F(t=4h) x 100 / F (t = 0h)]	% de sustancia de ensayo después de 24 h [F(t=24h) x 100 / F (t = 0h)]
12	4	100	98
12	7,4	0	0
13	4	99	91
14	4	57	0
14	7,4	0	0
17	4	83	55
18	4	100	99
19	4	100	97
19	7,4	0	0
20	4	98	90
20	7,4	0	0
21	4	100	100
21	7,4	92	66
22	4	100	98

En este ensayo se comprueba que a pH 7,4 simultáneamente con la disminución en el contenido de sustancia de ensayo se produce un aumento de la sustancia activa-compuesto (A).

c) Estabilidad *in vitro* en plasma de ratas (detección HPLC)

Se disuelve un 1 mg de sustancia en 1,25 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se añaden 1,25 ml de agua. Se mezclan 500 µl de solución de muestra con 500 µl de plasma de rata a 37°C y se agita. Se extrae inmediatamente una primera muestra (10 µl) para el análisis de HPLC. En un intervalo de tiempo de 2 horas tras el comienzo de la incubación se toman partes alícuotas a 2, 5, 10, 30, 60 y 90 min y se determina el contenido de la sustancia de prueba correspondiente y de la sustancia activa-compuesto (A) liberada por la misma.

Procedimiento de HPLC

Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm; temperatura de columna: 30°C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo.

Gradiente 1

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

Resultado

Los compuestos de los Ejemplos 13, 17, 20, 22 y 23 se descomponen en este ensayo con un tiempo de vida media inferior a 2 min con liberación de la sustancia activa-compuesto (A).

ES 2 330 689 T3

d) Estabilidad *in vitro* en plasma de ratas o humano (detección CL/EM-EM)

Un volumen de plasma definido (p. ej. 2,0 ml) se calienta a 37°C en baño de agua en un tubo de ensayo cerrado. Después de alcanzar la temperatura prefijada se añade una cantidad definida de la sustancia de prueba en forma de solución (volumen de disolvente como máximo 2% del volumen de plasma). El plasma se agita y se toma de inmediato la primera muestra (50-100 µl). A continuación, en un intervalo de tiempo de hasta 2 h tras el comienzo de la incubación se toman de 4 a 6 partes alícuotas más.

Se añade acetonitrilo a las muestras de plasma para precipitar las proteínas. Después de centrifugar se determina cuantitativamente la sustancia de prueba y, en caso dado, los productos conocidos de la descomposición de la sustancia de prueba en exceso usando un procedimiento adecuado de CL/EM-EM.

La determinación de la estabilidad se lleva a cabo tal como se ha descrito para el plasma de sangre heparinizada de ratas o humana.

En la Tabla 3 se representan determinadas concentraciones c del compuesto del Ejemplo 6 y de la sustancia activa-compuesto (A) liberada a partir del mismo en plasma de ratas Wistar para diferentes puntos temporales:

TABLA 3

Tiempo de incubación [h]	c [mg/litro] Ejemplo 6	c [mg/litro] Compuesto (A)
0	0,403	0,0789
0,08	0,0756	0,155
0,17	0,0079	0,175
0,5	n.d.	0,178
1	n.d.	0,186
2	n.d.	0,187

En la Tabla 4 se representan determinadas concentraciones c del compuesto del Ejemplo 13 y de la sustancia activa-compuesto (A) liberada a partir del mismo en plasma de ratas Wistar para diferentes puntos temporales:

TABLA 4

Tiempo de incubación [h]	c [mg/litro] Ejemplo 13	c [mg/litro] Compuesto (A)
0	0,5	0,178
0,08	n.d.	0,237
0,17	n.d.	0,247
0,5	n.d.	0,257
1	n.d.	0,275
n.d. = no determinado (por debajo del límite de detección)		

ES 2 330 689 T3

e) Farmacocinética i.v. en ratas Wistar

El día antes de la dosis de sustancia se implanta a los animales de ensayo (ratas Wistar macho de peso corporal entre 200 y 250 g) anestesiados con Isoflurano® un catéter para la obtención de sangre en la vena yugular.

El día del ensayo se aplica una dosis definida de sustancia de ensayo en forma de solución usando una jeringa de vidrio Hamilton® en la vena de la cola (dosis de bolo, tiempo de aplicación < 10 s). Dentro de un intervalo de 24 h tras la dosis de la sustancia se toman muestras de sangre secuencialmente (en 8-12 puntos temporales) a través del catéter. Para la obtención de plasma se centrifugan las muestras en tubitos heparinizados. Por punto temporal, se añade a un volumen de plasma definido acetonitrilo para precipitar las proteínas. Tras la centrifugación se determinan cuantitativamente la sustancia de prueba y, dado el caso, los productos conocidos de la descomposición de la sustancia de prueba en exceso usando un procedimiento de CL/EM-EM adecuado.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la sustancia de prueba o de la sustancia activa-compuesto (A) liberada a partir de la misma como AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (tiempo de vida media) y Cl (*clearance* o depuración) se realiza a partir de las concentraciones de plasma medidas.

f) Ensayo de hepatocitos para determinar la estabilidad metabólica

Se determina la estabilidad metabólica de los compuestos de ensayo frente a hepatocitos, en los que se incuban los compuestos a concentraciones reducidas (preferentemente inferiores a $1 \mu M$) y a cantidades de células reducidas (preferentemente a 1×10^6 células/ml), para garantizar, en lo posible, condiciones cinéticas lineales en el ensayo. Se toman siete muestras a partir de la solución de incubación en un periodo temporal determinado para el análisis de CL-EM, para determinar el tiempo de semivida (es decir, la descomposición) del compuesto. A partir de este tiempo de semivida se calculan diversos parámetros de depuración (Cl) y valores de F_{max} (véase a continuación).

Los valores de Cl y F_{max} representan una medida del metabolismo de fase 1 y de fase 2 del compuesto del compuesto en los hepatocitos. Para mantener el efecto del disolvente orgánico sobre la enzima en las preparaciones de incubación lo más reducido posible se limita su concentración, en general, al 1% (acetonitrilo) o al 0,1% (DMSO).

Para todas las especies y razas se cuenta con un número de células de hepatocitos en el hígado de $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado. Los parámetros de Cl, cuyo cálculo se basa en los tiempos de semivida, que sobrepasan el tiempo de incubación (habitualmente 90 minutos), pueden considerarse sólo como valores indicativos aproximados.

Los parámetros calculados y su significado son:

F_{max} bien agitada [%] biodisponibilidad máxima posible tras administración oral

Cálculo: $(1 - Cl_{sangre} \text{ bien agitada} / QH) \times 100$

Cl_{sangre} bien agitada [$l/h \cdot kg$] depuración de sangre calculada (modelo bien agitado)

Cálculo: $(QH \cdot Cl'_{intrínseca}) / (QH + Cl'_{intrínseca})$

$Cl'_{intrínseca}$ [$ml/(min \cdot kg)$] capacidad máxima del hígado (de los hepatocitos) para metabolizar un compuesto (suponiendo que el flujo de sangre del hígado no tenga limitaciones de velocidad)

Cálculo: $Cl'_{intrínseca, aparente} \times \text{número de hepatocitos específico de especie} [1,1 \times 10^8 / g \text{ de hígado}] \times \text{peso del hígado específico de especie} [g/kg]$

$Cl'_{intrínseca, aparente}$ [$ml/(min \cdot mg)$] normaliza la constante de eliminación, dividiéndose ésta entre el número de células de hepatocitos $\times (x \times 10^6 / ml)$

Cálculo: $k_{el} [1/min] / (\text{número de células} [x \times 10^6] / \text{volumen de incubación} [ml])$

(QH = flujo de sangre específico de especie).

g) Determinación del efecto antitrombótico en un modelo de derivación arteriovenosa en ratas

Se anestesian ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB:WU) mediante la administración intraperitoneal de una solución de Rompun/Ketavet ($12 \text{ mg/kg} / 50 \text{ mg/kg}$). Se provoca la formación de trombo en una derivación arteriovenosa basándose en el procedimiento descrito por P.C. Wong y col. [Thrombosis Research 83 (2), 117-126 (1996)]. Para ello se liberan la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. En la arteria se integra un catéter de polietileno de 8 cm de largo (PE60, Fa. Becton-Dickinson), seguido de una manguera Tygon de 6 cm de largo (R-3606, DI 3,2

ES 2 330 689 T3

mm, Fa. Kronlab), que contiene un hilo de nailon (cardado y dispuesto en un nudo doble para generar una superficie trombogénica (60 x 0,26 mm, Fa. Berkley Trilene). En la vena yugular se integra un catéter de polietileno de 2 cm de largo (PE60, Fa. Becton-Dickinson) y se une con el tubo flexible Tygon a través de un catéter de polietileno (PE160, Fa. Becton-Dickinson) de 6 cm de largo. Los tubos flexibles se llenan con solución fisiológica de sal común antes de la abertura de la derivación. La circulación extracorporal se mantiene durante 15 minutos. A continuación se retira la derivación y el hilo de nailon con el trombo se pesa inmediatamente. El peso en vacío del hilo de nailon se ha determinado antes del comienzo del ensayo. La sustancia de prueba (como solución en solución fisiológica de sal común, que se ha ajustado a pH 4 con ácido clorhídrico 0,1 N) se administra como inyección en embolada antes de colocar el circuito extracorporal.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

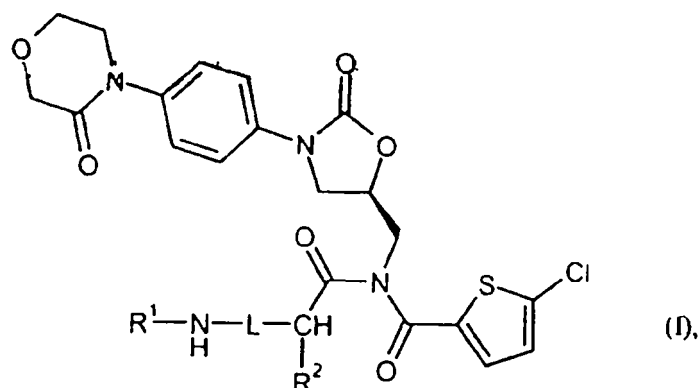
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, transformarse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Solución i.v.

Los compuestos de acuerdo con la invención se disuelven en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución isotónica de sal común, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%, que están ajustadas, en cada caso, a un valor de pH de 3 a 5) en una concentración inferior la solubilidad de saturación. La solución se esteriliza, dado el caso, por filtración y/o se envasa en recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)

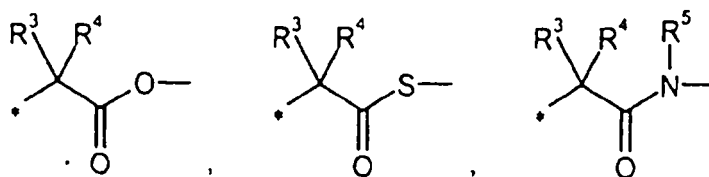


en la que

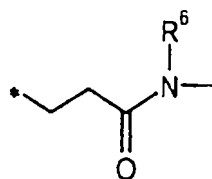
R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1 - C_4),

R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), y

L representa un grupo alcanodiilo (C_1 - C_4), en el que un grupo CH_2 puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno, o representa un grupo de la fórmula



o



en las que

* significa el punto de enlace con el átomo de nitrógeno

R^3 significa el grupo lateral de un α -aminoácido natural o sus homólogos o isómeros, o

R^3 está enlazado con R^1 y forman ambos conjuntamente un grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$

R^4 significa hidrógeno o metilo

R^5 significa alquilo (C_1 - C_4) y

R^6 significa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4)

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

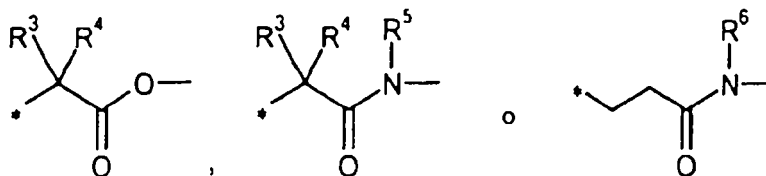
ES 2 330 689 T3

2. Compuesto de la fórmula (I) según la Reivindicación 1, en la que

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4)

R^2 representa hidrógeno y

L representa un grupo alcanodiilo (C_2 - C_4) o un grupo de la fórmula



en la que

* significa el punto de enlace con el átomo de nitrógeno

R^3 significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo o

R^3 está enlazado con R^1 y forman ambos conjuntamente en grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$

R^4 significa hidrógeno o metilo

R^5 significa metilo y

R^6 significa hidrógeno o metilo

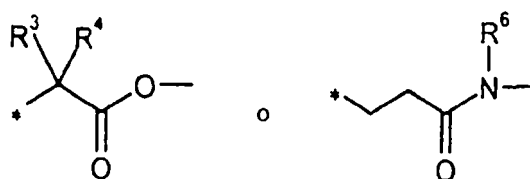
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de la fórmula (I) según la Reivindicación 1 o 2, en la que

R^1 representa hidrógeno, metilo o n-butilo

R^2 representa hidrógeno y

L representa un grupo CH_2CH_2 o un grupo de la fórmula



en la que

* significa el punto de enlace con el átomo de nitrógeno

R^3 significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo o

R^3 está enlazado con R^1 y forman ambos conjuntamente en grupo $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$

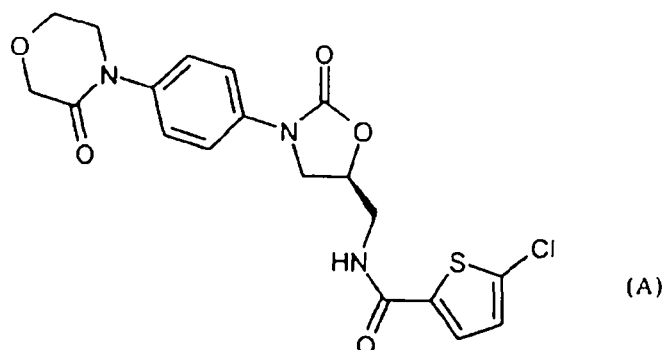
R^4 significa hidrógeno o metilo y

R^6 significa hidrógeno o metilo

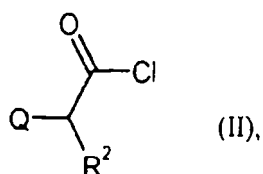
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I), como se definen en las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque o bien

[A] el compuesto (A)



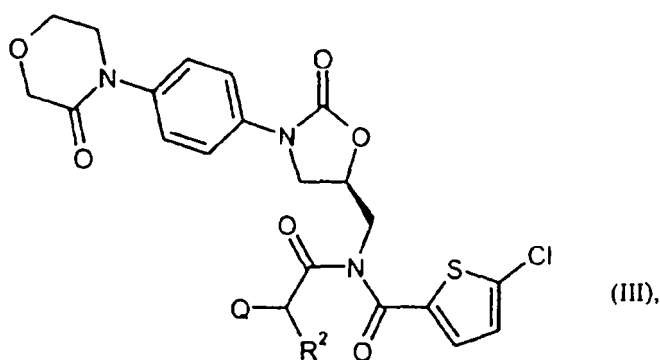
primeramente, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (II)



en la que R² tiene el significado mencionado en las Reivindicaciones 1 a 3

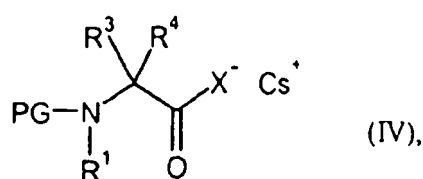
y

Q representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo o yodo, se transforma en un compuesto de la fórmula (III)



en la que Q y R² tienen los significados citados anteriormente,

el cual, después, en un disolvente inerte se hace reaccionar con la sal de cesio de un ácido α -aminocarboxílico o ácido α -aminotiocarboxílico de la fórmula (IV)



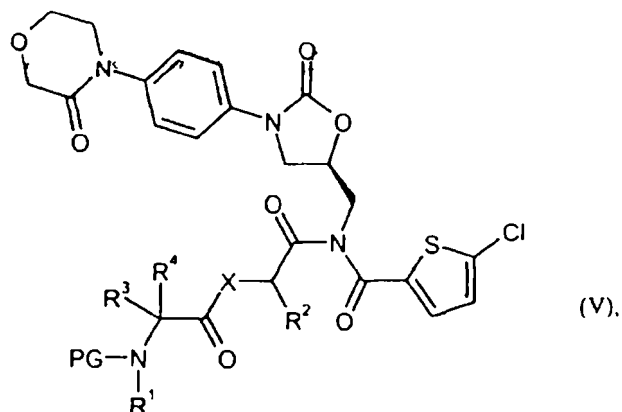
en la que R¹, R³ y R⁴, en cada caso, tienen los significados mencionados en las Reivindicaciones 1 a 3,

PG representa un grupo de protección de amino como por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z)

y

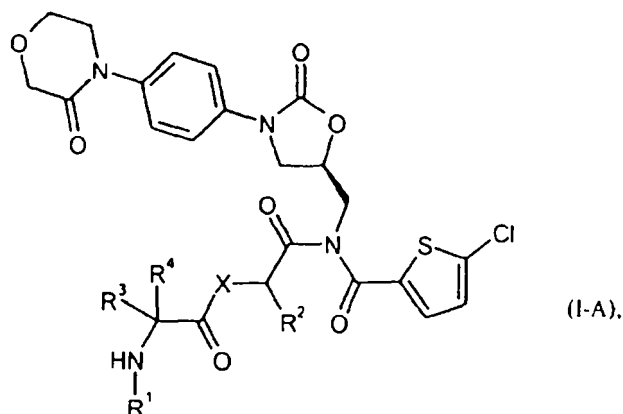
X representa O o S

dando un compuesto de la fórmula (V)



en la cual R¹, R², R³, R⁴, PG y X tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

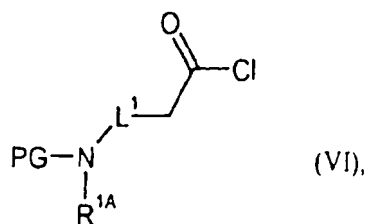
y seguidamente se elimina el grupo de protección PG m, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y X tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

o bien

[B] El compuesto (A), en un disolvente inerte, en presencia de una base, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VI)



en la cual PG tiene el significado citado anteriormente,

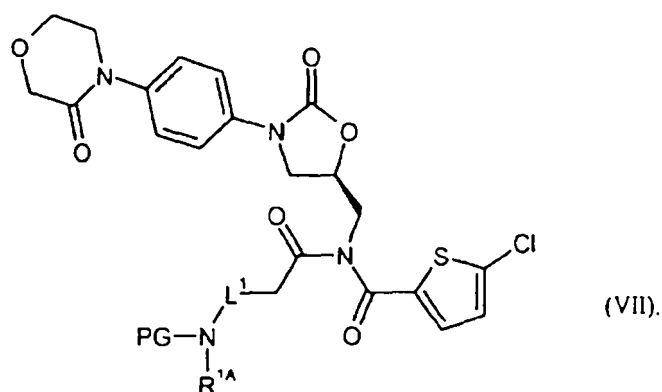
ES 2 330 689 T3

R^{1A} representa alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C_1-C_4)

y

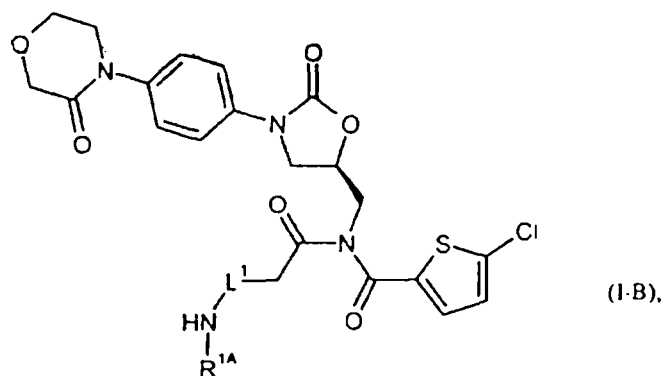
L^1 representa un grupo alcanodiilo (C_1-C_4), en el cual un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno,

dando un compuesto de la fórmula (VII)



en la que R^{1A} , L^1 y PG tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

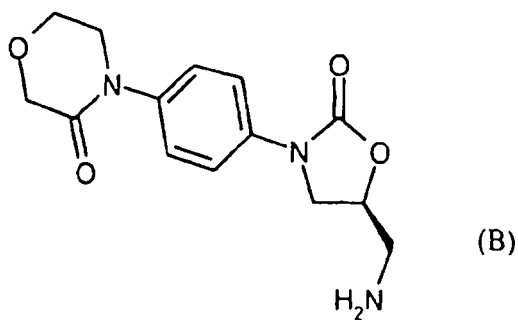
y a continuación se elimina el grupo de protección PG, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-B)



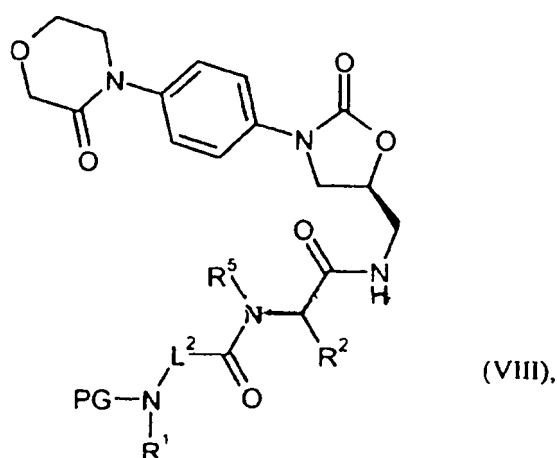
en la cual R^{1A} y L^1 tienen los significados citados anteriormente,

o bien

[C] el compuesto (B)



se transforma, primeramente, en un compuesto de la fórmula (VIII)

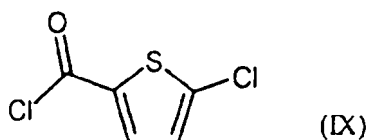


en la cual PG, R¹, R² y R⁵ tienen, en cada caso, los significados citados en las Reivindicaciones 1 a 3

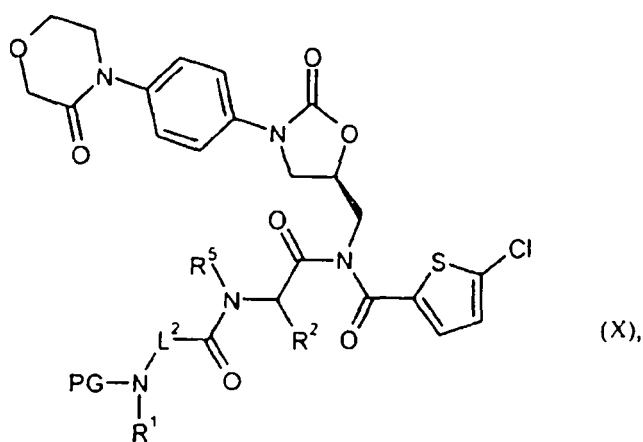
y

L² representa un grupo (CH₂)₂ o CR³R⁴, en el que R³ y R⁴ tienen, en cada caso, los significados citados en las Reivindicaciones 1 a 3,

el cual, después, se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (IX)

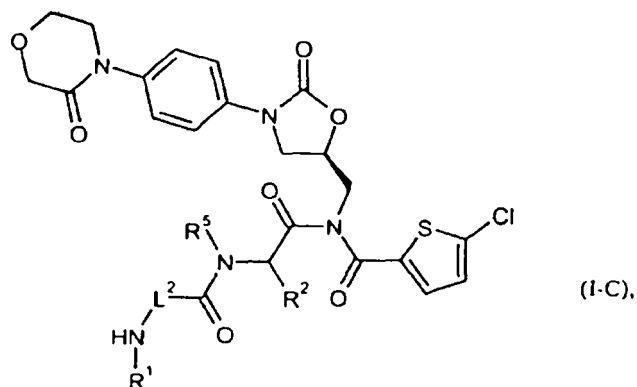


dando un compuesto de la fórmula (X)



en la cual PG, L², R¹, R² y R⁵ tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

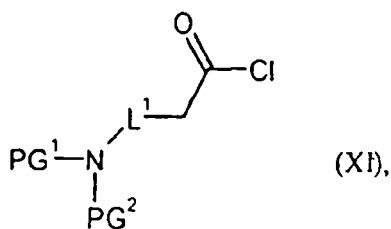
y a continuación se elimina el grupo de protección PG, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-C)



en la que L^2 , R^1 , R^2 y R^5 tienen, en cada caso, los significados mencionados anteriormente,

o

[D] El compuesto (A) se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (XI)



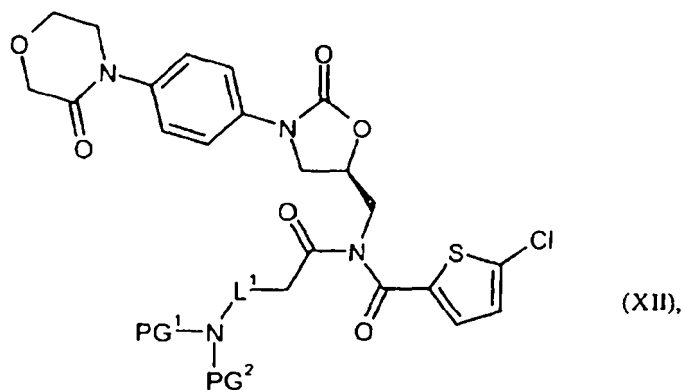
en la que

L^1 representa un grupo alcanodiilo (C_1-C_4), en el cual un grupo CH_2 puede estar reemplazado con un átomo de oxígeno,

y

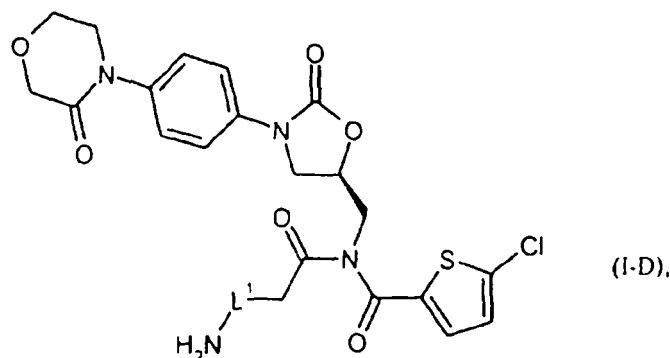
PG^1 y PG^2 , independientemente uno de otro, representan un grupo de protección de amino como por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o p-metoxibencilo (PMB) y pueden ser iguales o distintos,

dando un compuesto de fórmula (XII)



en la que L^1 , PG^1 y PG^2 tienen, en cada caso, los significados citados anteriormente,

y seguidamente se eliminan los grupos de protección PG¹ y PG², simultánea o secuencialmente, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I-D)



en la que L¹ tiene el significado citado anteriormente,

y los compuestos resultantes en cada caso de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D) se transforman, dado el caso, con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto de la fórmula (I), tal como se define en las Reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

6. Uso de un compuesto de la fórmula (I), tal como se define de una de las Reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas.

7. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las Reivindicaciones 1 a 3, dado el caso en combinación con un coadyuvante farmacéuticamente adecuado, inerte, no tóxico.

8. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una de las Reivindicaciones 1 a 3, en combinación con otra sustancia activa.

9. Medicamento según la Reivindicación 7 ó 8 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas.

10. Medicamento según una de las Reivindicaciones 7 a 9 para administración intravenosa.

11. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las Reivindicaciones 1 a 3, o de un medicamento tal como se define en una de las Reivindicaciones 7 a 10, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas en seres humanos y en animales.