

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04003290 02060003

Folios: 3

Fecha (UND): 2005-11-28 17:46:46

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 530 PETITION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación: 538

Referencia : Expediente No. 04.003.298

Asunto : Solicitud de patente para
OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS PARA
TERAPIA DE COMBINACIÓN

Solicitante : BAYER HEALTHCARE AG

Fecha de solicitud : 19 de Enero 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 05-87.543 por valor de \$186.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la Resolución No. 31980 del 24 de diciembre de 2004.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 28 NOV 2015
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14033 841 002 4
FCC/FCC/ID-000165/WPC14033

287

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04003290 00000000 Folios: 3
Fecha (VNB): 2005-11-20 17:46:46
Trasite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 530 PETICION
Deendencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 87,543
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496710	15/11/2005	56,100,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	186,000.00
		TOTAL :	186,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14033-891-002-4

288

Oxazolidinonas substituidas para terapia de combinación

La presente invención se refiere a combinaciones de A)
5 oxazolidinonas de fórmula (I) con B) otros principios
activos, a un procedimiento para la preparación de estas
combinaciones y a su uso como medicamento, en especial para
la profilaxis y/o. el tratamiento de enfermedades
tromboembólicas.

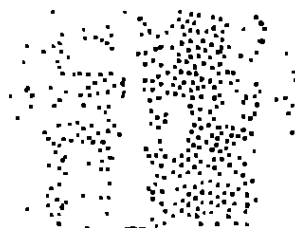
10 Las oxazolidinonas de fórmula (I) actúan en especial
como inhibidores selectivos del factor de coagulación
sanguínea Xa y como anticoagulantes.

Ha podido comprobarse una actividad antitrombótica de
inhibidores del factor Xa en numerosos modelos animales
15 (véanse documento WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann,
J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-
Obeidi, J.A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther.
Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R.M. Scarborough, Curr.
Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1(1), 63, M.
20 Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific
Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis:
Thrombocardiology and Thromboneurology, segunda edición,
editada por M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol,
Lippincot-Raven Publishers, Filadelfia 1998) así como en
25 estudios clínicos en pacientes (The Ephesus Study, blood,

vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, vol 96, 490a, 2000; The Pentamarks Study, blood, vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, vol 96, 491a, 2000). Los inhibidores del factor Xa pueden utilizarse por
5 consiguiente preferiblemente en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Las enfermedades vasculares tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países industrializados (Thiemes Innere Medizin, Georg
10 Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York; American Heart Association, 2000 heart and stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). La terapia anticoagulatoria se ha acreditado en el tratamiento de enfermedades vasculares para evitar oclusiones vasculares
15 trombóticas o para abrir de nuevo vasos trombóticamente ocluidos y ocupa una elevada posición en la profilaxis y tratamiento de enfermedades vasculares coronarias, periféricas y cerebrales, así como en la profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas y embolias pulmonares.

20 Pueden ser causa de complicaciones tromboembólicas alteraciones ateroscleróticas de la pared vascular, en especial trastornos de la función endotelial, que pueden conducir a oclusiones trombóticas agudas. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que depende de múltiples
25 factores de riesgo cardiovasculares. Estudios clínicos han



mostrado que una profilaxis con anticoagulantes no influye decisivamente en el curso de la enfermedad vascular arterial. Un tratamiento dirigido de los factores de riesgo en conjunción con una terapia antitrombótica es por
5 consiguiente ventajosa.

Son factores de riesgo para enfermedades vasculares coronarias, periféricas y cerebrales por ejemplo: nivel de colesterol en suero elevado, hipertonia arterial, humo del tabaco, diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle
10 Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York). Los principios de medicina preventiva se basan en la eliminación de esos factores de
15 riesgo. Además del cambio de los hábitos de vida se incluyen aquí también medidas farmacológicas como por ejemplo una terapia antihipertensiva, medicamentos hipolipidemiantes o profilaxis frente a trombosis. Además de esto, para el tratamiento de una enfermedad cardiaca
20 coronaria ya existente es adecuada la combinación con agentes terapéuticos coronarios.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que combinaciones de oxazolidinonas de fórmula (I) con otros determinados principios activos poseen propiedades
25 interesantes y son más adecuados para la profilaxis y/o el

291
ofa

tratamiento de distintas enfermedades que los principios activos solos.

Son por consiguiente objeto de la invención combinaciones de

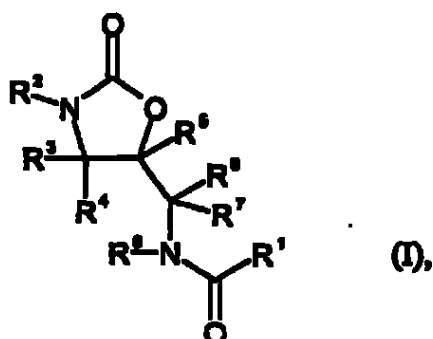
5 A) oxaxolidinonas de fórmula (I) con

B) otros principios activos, en especial con inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes, fibrinolíticos, hipolipidemiantes, agentes terapéuticos coronarios y/o vasodilatadores.

10 Por "combinaciones" en el sentido de la invención se entiende no solo formas de administración que contienen todos los componentes (llamadas combinaciones fijas) y envases de combinación que contienen los componentes separados entre sí, sino también componentes administrados
15 simultáneamente o desfasados temporalmente en tanto se utilicen para la profilaxis y/o el tratamiento de la misma enfermedad. Es igualmente posible combinar dos o más principios activos entre sí, tratándose entonces respectivamente de combinaciones dobles o múltiples.

20 Las oxazolidinonas adecuadas de la combinación conforme a la invención comprenden por ejemplo compuestos de fórmula (I)





5

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o
10 polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

así como sus sales, hidratos y profármacos
15 farmacéuticamente aceptables.

Son preferidos a este respecto compuestos de fórmula (I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso
20 benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; amino; aminometilo; alquilo C_1-C_8 , que dado el caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7 ;
25 alcoxi C_1-C_8 ; imidazolinilo; $-C(=NH)NH_2$; carbamoilo; y

293

mono y di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo,

R² representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

5 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

10 D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C₆-C₁₄, preferiblemente arilo C₆-C₁₀, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

15 el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

20 el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 9 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, mono o bicíclico, dado el caso benzocondensado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

25 el resto "M" representa -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -



NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- o representa un enlace covalente;

5 pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisustituídos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanóilo C₁-C₆; cicloalcanóilo C₃-C₇; arilcarbonilo C₆-C₁₄; heteroarilcarbonilo C₅-C₁₀;
 10 alcanóiloxi C₁-C₆-metiloxi; hidroxialquilcarbonilo C₁-C₄; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇,

15 pudiendo estar el alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que

v significa 0 ó 1 y

20 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alcanóilo C₁-C₄, carbamoilo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,
 y/o

25 R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹ junto con el átomo de nitrógeno al

que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4 , - $CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ o $-COR^{33}$,

en el que

R^{33} significa alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , alcanoil C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquenoil C_2-C_6 , alquilo C_1-C_8 , que dado el caso puede estar substituido con fenilo o acetilo, arilo C_6-C_{14} , heteroarilo C_3-C_{10} , trifluorometilo, tetrahidrofuranilo o butirolactona,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente

aceptables.

Son igualmente preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisustituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, amino, aminometilo o alquilo C_1-C_8 , preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_8 a su vez dado el caso mono o polisustituido con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

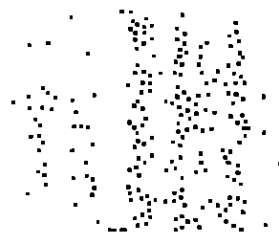
B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14} , preferiblemente arilo C_6-C_{10} , en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o



hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisustituidos con un resto del grupo de halógeno;

trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanoilo C₁-C₆; cicloalcanoilo C₃-C₇; arilcarbonilo C₆-C₁₄; heteroarilcarbonilo C₅-C₁₀; alcanoiloxi C₁-C₆-metiloxi; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹,

alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇,

pudiendo estar el alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27} , R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 ,

5 y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

10

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4 , alcanóilo C_1-C_4 , arilcarbonilo C_6-C_{14} , heteroarilcarbonilo C_5-C_{10} , alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

15

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

20

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

25 en la que



R¹ representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C₁-C₈, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C₁-C₈ a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor,

R² representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

10 D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

15 D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo

20 el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

25 el resto "D" representa un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-,
-OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace
covalente;

5 pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente
definidos dado el caso respectivamente mono o
polisustituidos con un resto del grupo de halógeno;
trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoilo C₁-
C₃; arilcarbonilo C₆-C₁₀; heteroarilcarbonilo C₅-C₆;
alcanoiloxi C₁-C₃-metiloxi; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹;
10 -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; alquilo C₁-C₄; y
ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
pudiendo estar el alquilo C₁-C₄ y ciclopropilo,
ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso
sustituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; -
15 OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,
en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos e
independientemente entre sí significan hidrógeno,
20 alquilo C₁-C₄ o ciclopropilo, ciclopentilo o
ciclohexilo,

y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹ junto con el átomo de nitrógeno al
que están unidos pueden formar un heterociclo
25 saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7

eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

5 R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4 , alcanóilo C_1-C_3 o fenilcarbonilo,

10 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Son preferidos en particular a este respecto compuestos de fórmula general (I),

15 en la que

R^1 representa 2-tiofeno, que dado el caso puede estar substituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

- 20 A-,
- A-M-,
- D-M-A-,
- B-M-A-,
- B-,
- 25 B-M-,



302

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

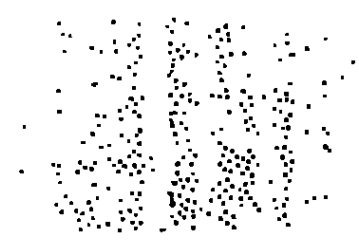
5 el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

10 el resto "D" representa un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene un átomo de nitrógeno y dado el caso otro heteroátomo y/o hetero-miembro de cadena de la serie de S, SO, SO₂ y O; o hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂ y
15 O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

20 pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisustituídos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanóilo C₁-C₃; arilcarbonilo C₆-C₁₀; heteroarilcarbonilo C₅-C₆; alcanoiloxi C₁-C₃-metiloxi; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; 25 -NR³⁰R³¹, alquilo C₁-C₄; y ciclopropilo, ciclopentilo o



ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C₁-C₄ y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; -

5 OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) y -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno,

10 alquilo C₁-C₄ o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

R²⁷ y R²⁸ o R²⁷ y R²⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo

15 saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R³⁰ y R³¹ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄,

20 ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, di-(alquilamino C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₃ o fenilcarbonilo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y representan

25 hidrógeno o alquilo C₁-C₄,



y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Son muy especialmente preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

5 en la que

R^1 representa 2-tiofeno, que está substituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

10 en el que:

el resto "A" representa fenileno;

el resto "D" representa un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones,

que puede estar enlazado a través de un átomo de nitrógeno con "A",

15

que posee directamente adyacente al átomo de nitrógeno de enlace un grupo carbonilo y

en el que un carbono miembro del anillo puede estar remplazado por un heteroátomo de la serie de S, N y O;

20

pudiendo estar el grupo "A" anteriormente definido dado el caso mono o disubstituido en la posición meta respecto al enlace con la oxazolidinona con un resto del grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo o ciano,

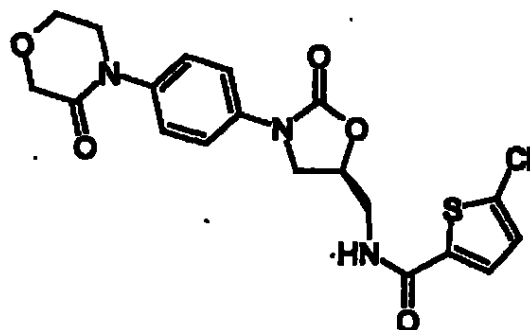
25 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 representan hidrógeno,

305

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Es igualmente muy especialmente preferido a este respecto el compuesto de la fórmula siguiente

5



10

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Hasta ahora las oxazolidinonas están descritas esencialmente solo como antibióticos, ocasionalmente también como inhibidores de la MAO y como antagonistas del fibrinógeno (reseña: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), pareciendo ser esencial para la actividad antibacteriana un grupo 5-[acilaminometilo] pequeño (preferentemente 5-[acetilaminometilo]).

20

Las aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas substituidas en las que en el átomo de N del anillo de oxazolidinona puede estar enlazado un resto fenilo mono o polisubstituido y que en la posición 5 del anillo de oxazolidinona pueden presentar un resto no substituido de N-metil-2-

25

tiofencarboxamida, así como su uso como sustancias con actividad antibacteriana son conocidas por las publicaciones de patente de los Estados Unidos US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 y US-A-5 565 571.

Además, son conocidas oxazolidinonas que contienen benzamidina como productos intermedios sintéticos en la síntesis de inhibidores del factor Xa o de antagonistas del fibrinógeno (documentos WO-A-99/31092, EP-A-623615).

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden, dependiendo del patrón de substitución, existir en formas estereoisómeras que se comportan como objeto y su imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como objeto y su imagen especular (diastereómeros). Están comprendidos tanto
15 los enantiómeros o diastereómeros como también sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse de modo conocido, al igual que los diastereómeros, en los componentes estereoisómeros unitarios.

Además, determinados compuestos de fórmula (I) pueden
20 presentarse en formas tautómeras. Esto es conocido para el técnico en la materia y tales compuestos están igualmente comprendidos.

Sales fisiológicamente inocuas, es decir, sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser sales de los
25 compuestos conforme a la invención con ácidos inorgánicos u



orgánicos. Preferiblemente son sales con ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, como por ejemplo el ácido
 5 acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, o ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido
 10 naftalenodisulfónico.

También pueden denominarse sales farmacéuticamente aceptables sales con bases habituales, como por ejemplo sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de
 15 calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas del amoniaco o de aminas orgánicas como por ejemplo la dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina o metilpiperidina.

20 Como "hidratos" se designan aquellas formas de los compuestos de la fórmula (I) anterior que forman en estado sólido o líquido por hidratación con agua un compuesto molecular (solvato). En los hidratos, las moléculas de agua se adicionan por valencia secundaria por fuerzas
 25 intermoleculares, en especial por enlaces de puentes de



hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen el agua en forma de la llamada agua de cristalización en relaciones estequiométricas, no debiendo ser las moléculas de agua equivalentes en lo que respecta a su estado de enlace. Son
5 ejemplos de hidratos los sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente también se consideran los hidratos de sales de los compuestos conforme a la invención.

Como "profármacos" se designan aquellas formas de los
10 compuestos de la fórmula (I) anterior que de por sí pueden ser biológicamente activas o inactivas, pero que pueden transformarse en la correspondiente forma biológicamente activa (por ejemplo metabólicamente, solvolíticamente o de otro modo).

15 Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente son cloro o flúor.

Alquilo C₁-C₈ representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo,
20 isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alquilo con menos átomos de carbono como p.ej. alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₄. En general es válido que alquilo C₁-C₄ es el preferido.

25 De esta definición deriva también el significado del

correspondiente componente de otros sustituyentes más
complejos como p.ej. en alquilsulfonilo, hidroxialquilo,
hidroxialquilcarbonilo, alcoxi-alquilo, alcoxicarbonil-
alquilo, alcanoilalquilo, aminoalquilo o
5 alquilaminoalquilo.

Cicloalquilo C₃-C₇ representa un resto alquilo cíclico
de 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de
mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
ciclohexilo o cicloheptilo. De esta definición derivan
10 análogamente los correspondientes grupos cicloalquilo con
menos átomos de carbono como p.ej. cicloalquilo C₃-C₅. Son
preferidos ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De esta definición deriva también el significado del
correspondiente componente de otros sustituyentes más
15 complejos como p.ej. cicloalcanoílo.

Alquenilo C₂-C₆ representa un resto alquenilo de
cadena lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono. Es
preferido un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado
de 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de
20 mencionar vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alcoxi C₁-C₈ representa un resto alcoxi de cadena
lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de
ejemplo son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi,
isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, n-
25 hexoxi, n-heptoxi y n-octoxi. De esta definición derivan

análogamente los correspondientes grupos alcoxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₄. En general es válido que alcoxi C₁-C₄ es el preferido.

De esta definición deriva también el significado del correspondiente componente de otros substituyentes más complejos como p.ej. alcoxi-alquilo, alcoxycarbonil-alquilo y alcoxycarbonilo.

Mono- o di-(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo representa un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y que presenta uno o dos substituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o distintos de respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino y N-t-butil-N-metilamino.

Alcanoílo C₁-C₆ representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que en la posición 1 lleva un átomo de oxígeno unido por doble enlace y que está unido por la posición 1. A modo de ejemplo son de mencionar: formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo, i-butirilo, pivaloílo, n-hexanoílo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoílo con menos átomos de carbono como p.ej. alcanoílo C₁-C₅, alcanoílo C₁-C₄ y alcanoílo C₁-C₃. En general es válido que

alcanoílo C_1-C_3 es el preferido.

De esta definición deriva también el significado del correspondiente componente de otros substituyentes más complejos como p.ej. cicloalcanoílo y alcanoílalquilo.

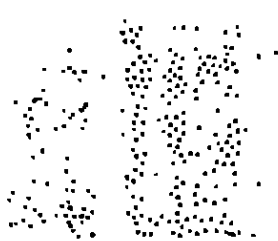
5 Cicloalcanoílo C_3-C_7 representa un resto cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono como el definido anteriormente que está unido a través de un grupo carbonilo.

10 Alcanoíloxi C_1-C_6 -metiloxi representa un resto alcanoíloximetiloxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: acetoximetiloxi, propionoximetiloxi, n-butiroximetiloxi, i-butiroximetiloxi, pivaloíloximetiloxi, n-hexanoíloximetiloxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos

15 alcanoíloximetiloxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcanoíloxi C_1-C_3 -metiloxi. En general es válido que alcanoíloxi C_1-C_3 -metiloxi es el preferido.

20 Arilo C_6-C_{14} representa un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antracenilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos arilo con menos átomos de carbono como p.ej. arilo C_6-C_{10} . En general es válido que arilo C_6-C_{10} es el preferido.

25 De esta definición deriva también el significado del correspondiente componente de otros substituyentes más



complejos como p.ej. arilcarbonilo.

Heteroarilo C₅-C₁₀ o un heterociclo aromático de 5 a 10 eslabones con hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, O, N y/o NO (N-óxido) representa

- 5 un hidrocarburo heteroaromático mono o bicíclico que está unido a través de un átomo de carbono del anillo del hidrocarburo heteroaromático, dado el caso también a través de un átomo de nitrógeno del anillo del hidrocarburo heteroaromático. A modo de ejemplo son de mencionar:
- 10 piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo,
- 15 quinazolinilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes heterociclos con menor tamaño de anillo, como p.ej. heterociclos aromáticos de 5 ó 6 eslabones. En general es válido que son preferidos los heterociclos aromáticos de 5 ó 6 eslabones como p.ej. piridilo,
- 20 piridilo-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo.

De esta definición deriva también el significado del correspondiente componente de otros substituyentes más complejos como p.ej. heteroaril C₅-C₁₀-carbonilo.

- 25 Un heterociclo de 3 a 9 eslabones saturado o

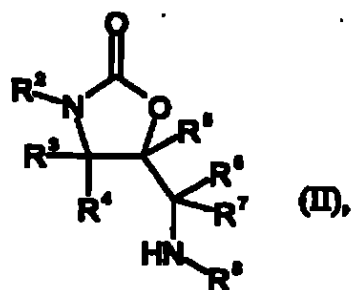
parcialmente insaturado, mono o bicíclico, dado el caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos y/o hetero-
miembros de cadena de la serie de S, SO, SO₂, N, NO (N-
óxido) y/o O representa un heterociclo que puede contener
5 uno o varios dobles enlaces, que puede ser mono o
bicíclico, en el que un anillo de benceno puede estar
condensado a dos átomos de carbono adyacentes del anillo y
que está unido a través de un átomo de carbono del anillo o
a través de un átomo de nitrógeno del anillo. A modo de
10 ejemplo son de mencionar: tetrahydrofurilo, pirrolidinilo,
pirrolinilo, piperidinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-
dihidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolinilo-
N-óxido, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo y
ciclohexilo. Son preferidos piperidinilo, morfolinilo y
15 pirrolidinilo.

De esta definición derivan análogamente los
correspondientes ciclos de menor tamaño de anillo, como
p.ej. ciclos de 5 a 7 eslabones.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse o bien
20 según una alternativa del procedimiento

[A] haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II)





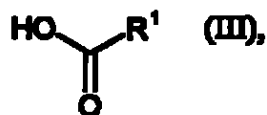
5

en la que

los restos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)

10



en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente

15 indicado,

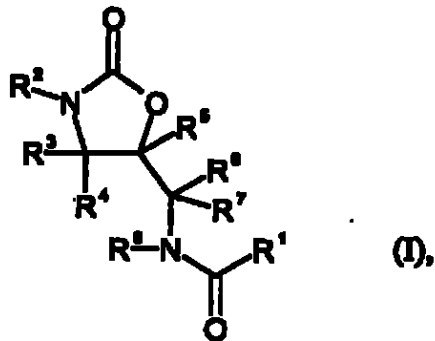
o bien con los correspondientes halogenuros de los ácidos carboxílicos, preferiblemente los cloruros de los ácidos carboxílicos, o bien con los correspondientes anhídridos simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos

20 de fórmula general (III) anteriormente definidos,

en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para obtener compuestos de fórmula general (I)

25

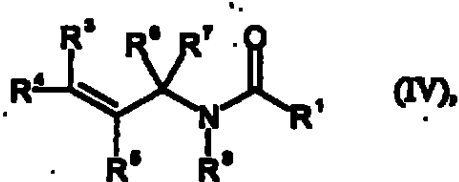




en la que

los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

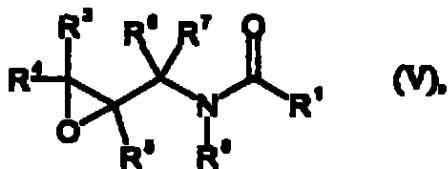
o bien según una alternativa del procedimiento
[B] transformando compuestos de fórmula general (IV)



en la que

los restos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

con un oxidante selectivo adecuado en un disolvente
inerte, en el correspondiente epóxido de fórmula general
(V)



en la que

los restos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

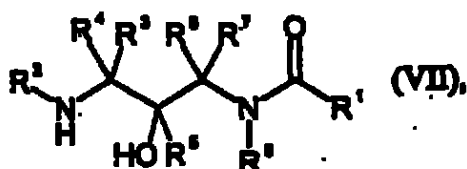
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula
5 general (VI)



en la que

el resto R^2 tiene el significado anteriormente indicado,

10 se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



15

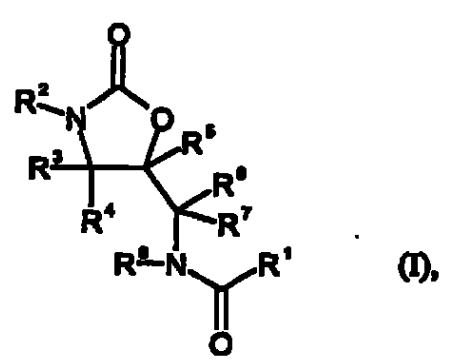
en la que

los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados, y

a continuación, en disolventes inertes y en presencia
20 de fosgeno o equivalentes de fosgeno como p.ej. carbonildiimidazol (CDI), se ciclan obteniéndose los compuestos de fórmula general (I)

25

5



en la que
 los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los
 significados anteriormente indicados,
 en donde, tanto en la alternativa [A] del
 procedimiento como también en la alternativa [B] del
 procedimiento, en el caso de que R^2 contenga un resto de
 hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o
 parcialmente insaturado con uno o varios heteroátomos
 iguales o distintos del grupo de N y S, puede realizarse a
 continuación una oxidación con un oxidante selectivo para
 formar la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-óxido,
 y/o
 en donde, tanto en la alternativa [A] del
 procedimiento como también en la alternativa [B] del
 procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de
 este modo presente un grupo ciano en la molécula, puede
 realizarse a continuación una amidinación de este grupo
 ciano por métodos convencionales,
 y/o



en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo BOC protector de amino en la 5 molécula, puede realizarse a continuación la eliminación de este grupo BOC protector de amino por métodos convencionales,

y/o

10 en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un resto anilina o bencilamina en la molécula, puede realizarse a continuación una transformación de este grupo amino con distintos reactivos 15 como ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, isocianatos, cloruros de ácidos sulfónicos o halogenuros de alquilo, para obtener los correspondientes derivados

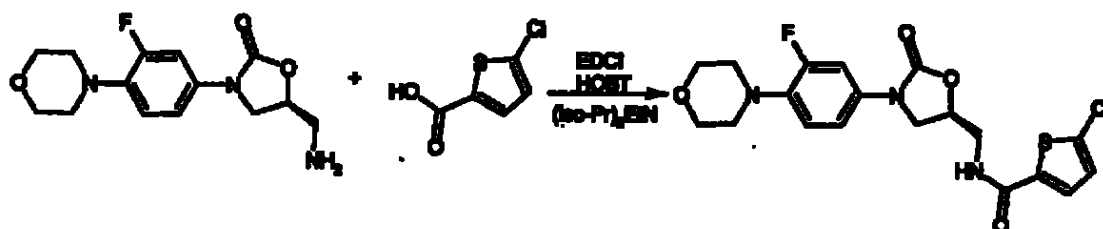
y/o

20 en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un anillo de fenilo en la molécula, puede realizarse a continuación una reacción con ácido 25 clorosulfónico y una subsiguiente transformación con aminas

318

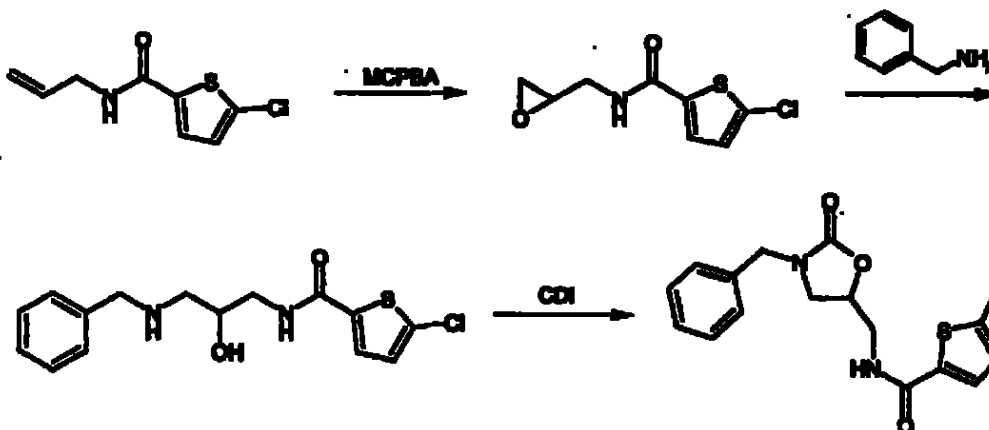
Los procedimientos conforme a la invención pueden ilustrarse a modo de ejemplo con el siguiente esquema de fórmulas:

[A]



[B]

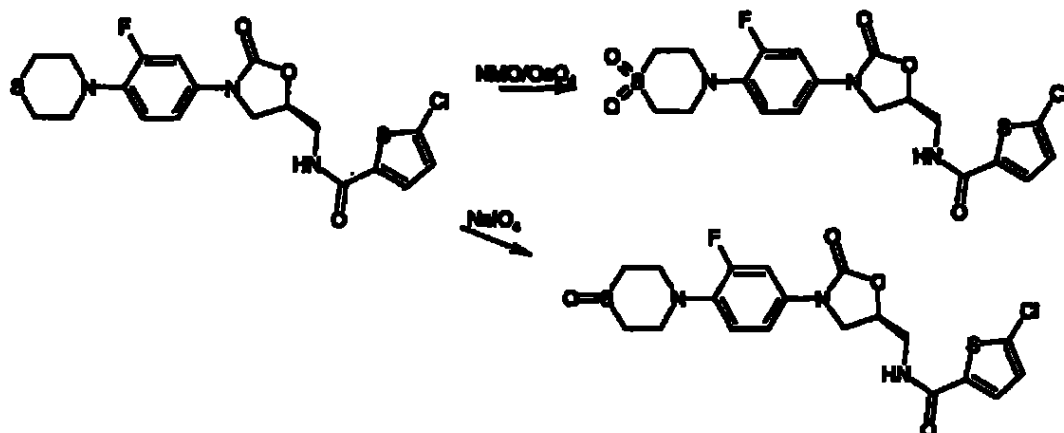
15



20

El paso de oxidación anteriormente descrito que dado el caso sigue puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de fórmulas:

5



Como disolvente para el procedimiento anteriormente
 10 descrito son adecuados a este respecto disolventes
 orgánicos inertes bajo las condiciones de reacción. A estos
 pertenecen hidrocarburos halogenados como diclorometano,
 triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano,
 tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetileno o
 15 tricloroetileno, éteres, como dietiléter, dioxano,
 tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o
 dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol,
 n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol,
 hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o
 20 ciclohexano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido,
 acetonitrilo, piridina, hexametilfosforotriamida o agua.

Es igualmente posible utilizar mezclas de los
 disolventes anteriormente indicados.

Como reactivos de activación o acoplamiento para el
 25 procedimiento anteriormente descrito son adecuados a este

respecto los reactivos utilizados habitualmente para ello, por ejemplo la N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida·HCl, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el 1-hidroxil-1H-benzotriazol·H₂O y similares.

5 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como por ejemplo el hidróxido sódico o potásico o carbonatos alcalinos como el carbonato sódico o potásico o el metanolato sódico o potásico, el etanolato
10 sódico o potásico o el terc-butilato potásico, o amidas como la amida de sodio, la bis-(trimetilsilil)amida de litio o la diisopropilamida de litio o aminas como la trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina o piridina.

15 La base puede utilizarse a este respecto en una cantidad de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol referida a 1 mol de los compuestos de fórmula general (II).

Las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de -78°C a la temperatura de reflujo,
20 preferiblemente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo.

Las reacciones pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (p.ej en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

25 Como oxidantes selectivos adecuados tanto para la

preparación de los epóxidos como también para la oxidación
dado el caso realizada a sulfona, sulfóxido o N-óxido se
consideran por ejemplo el ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA),
el metaperyodato sódico, el N-metilmorfolina-N-óxido (NMO),
5 el ácido monoperoxiftálico o el tetróxido de osmio.

En lo que respecta a la preparación de los epóxidos se
utilizan las condiciones de preparación habituales para
ello.

En lo que respecta a las condiciones más detalladas
10 del procedimiento para la oxidación dado el caso realizada
a sulfona, sulfóxido o N-óxido puede remitirse a la
siguiente bibliografía: M.R. Barbachyn y col., J. Med.
Chem. 1996, 39, 680 así como al documento WO-A-97/10223.

Además se remite a los Ejemplos 14 a 16 expuestos en
15 la parte experimental.

La amidinación dado el caso realizada se lleva a cabo
en condiciones habituales. Para más detalles puede
remitirse a los Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV) y (V) son
20 conocidos de por sí por el técnico en la materia o pueden
prepararse por métodos habituales. Para las oxazolidinonas,
en especial las 5-(aminometil)-2-oxooxazolidinas
necesarias, véanse los documentos WO-A-98/01446; WO-A-
93/23384; WO-A-97/03072; y J.A. Tucker y col., J. Med.
25 Chem. 1998, 41, 3727; S.J. Brickner y col., J. Med. Chem.,

33

1996, 39, 673; W.A. Gregory y col., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

Un compuesto A) de fórmula (I) preferido para la utilización en combinaciones es la 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida, el compuesto del ejemplo 44.

Las combinaciones conforme a la invención son adecuadas en especial para la profilaxis y/o el tratamiento de trombosis arteriales y embolias en enfermedades
10 cardíacas coronarias, trastornos circulatorios cerebrovasculares y trastornos circulatorios periféricos. Las combinaciones de oxazolidinonas de fórmula (I) con inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes y/o fibrinolíticos son además especialmente adecuados para
15 la profilaxis y/o el tratamiento de trombosis venosas y embolias pulmonares.

Los distintos principios activos de combinación son conocidos por la literatura y pueden obtenerse en su mayor parte comercialmente. Dado el caso pueden utilizarse, al
20 igual que las oxazolidinonas de fórmula (I), en dosis subterapéuticamente eficaces.

Para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares arteriales es adecuada una terapia de combinación de oxazolidinonas de fórmula (I) con
25 hipolipidemiantes, en especial con inhibidores de la HMG-

324

CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa como
por ejemplo la cerivastatina (Rivastatin, Baycol; documento
US 5,177,080), lovastatina (Mevacor; documento US
4,231,938), simvastatina (Zocor, documento US 4,444,784),
5 pravastatina (Pravachol; documento US 4,346,227),
fluvastatina (Lescol; documento US 5,354,772),
atorvastatina (Lipitor; documento US 5,273,995), o con
agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, en
especial inhibidores de la ACE -(Angiotensin-Convertin-
10 Enzyme, enzima de conversión de la angiotensina)-, como por
ejemplo captopril, lisinopril, enalapril, ramipril,
cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril, perindopril;
antagonistas del receptor de la AII -(angiotensina II)-
como por ejemplo embusartan (documento US 5,863,930),
15 losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan,
temisartan; antagonistas de receptores β -adrenérgicos como
por ejemplo carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol,
atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol,
penbutolol, pindolol, propanolol, timolol; antagonistas de
20 receptores alfa-1-adrenérgicos como por ejemplo prazosina,
bunazosina, doxazosina, terazosina; diuréticos como por
ejemplo hidroclorotiazida, furosemid, bumetanid, piretanid,
torasemid, amilorid; dihidralazina; antagonistas del calcio
como por ejemplo verapamilo, diltiazem o derivados de
25 dihidropiridina como por ejemplo nifedipino (Adalat) o



nitrendipino (Bayotensin); sustancias que producen un incremento del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) como por ejemplo estimuladores de la guanilatociclasa soluble (documentos WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23169, WO 5 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778).

El objetivo farmacoterapéutico del tratamiento de una enfermedad cardíaca coronaria ya existente es la 10 eliminación de la desproporción entre oferta de oxígeno y necesidad de oxígeno de las zonas del miocardio afectadas por la isquemia. Para el tratamiento de una enfermedad cardíaca coronaria ya existente es adecuada por consiguiente en especial una terapia de combinación de una 15 oxazolidinona de fórmula (I) con agentes terapéuticos coronarios, en especial con antagonistas de receptores β -adrenérgicos; inhibidores de la ACE -(Angiotensin-Converting-Enzyme, enzima de conversión de la angiotensina)-; antagonistas del receptor de la AII - 20 (angiotensina II)-; nitropreparados como por ejemplo 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, trinitrato de glicerol; sustancias que producen un incremento del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP); antagonistas del calcio. La mayoría de estos compuestos se 25 utiliza también para la terapia de la hipertensión.



Para reabrir vasos trombóticamente ocluidos se ha acreditado la terapia trombolítica con activadores del plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) como por ejemplo el activador del plasminógeno de tejidos (t-PA), la reteplasa o la uroquinasa. La administración de solo activadores del plasminógeno no impide sin embargo un subsiguiente crecimiento del trombo. Dosis elevadas de activadores del plasminógeno pueden significar además un riesgo elevado de hemorragia. La toma combinada de un trombolítico con una oxazolidinona de fórmula (I) para la apertura de vasos trombóticamente ocluidos en la enfermedad cardíaca coronaria, ataques isquémicos transitorios, apoplejía cerebral, enfermedades oclusivas arteriales periféricas y embolias pulmonares impide un subsiguiente crecimiento del trombo al inhibir la formación del trombo y reduce por consiguiente el riesgo de una nueva oclusión. Además de esto, en una terapia de combinación con un trombolítico y una oxazolidinona de fórmula (I) la dosis terapéutica precisa de trombolítico puede reducirse, lo que conduce a una disminución de las complicaciones hemorrágicas y por consiguiente representa una considerable ventaja frente a la monoterapia.

Las oxazolidinonas de fórmula (I) pueden darse también en combinación con otras sustancias con actividad anticoagulatoria (anticoagulantes) para la profilaxis y/o

el tratamiento de enfermedades tromboembólicas arteriales, intracardiacas y venosas. La terapia de combinación de oxazolidinonas de fórmula (I), en especial con heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (NMH) como por ejemplo tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, exoparina, reviparina, dalteparina o inhibidores directos de trombina como por ejemplo hirudina, conduce a una actividad antitrombótica reforzada.

Las oxazolidinonas de fórmula (I) pueden además darse también en combinación con sustancias que inhiban la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación de trombocitos) para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas arteriales, intracardiacas y venosas. En una lesión endotelial se produce una adherencia de la pared y una activación de las plaquetas de la sangre y una estimulación simultánea de la coagulación sanguínea. Esto conduce a la formación de trombos que contienen plaquetas y fibrina, contribuyendo las plaquetas a la estabilización de la estructura de la fibrina (J. Hirsch, E.W. Salzman, V.J. Marder, R.W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, páginas 1151-1163 en Hemostasis and Trombosis: Basic Principles and Clinical Practice, tercera edición, editada por R.W. Colman, J. Hirsch, V.J. Marder, E.W. Salzman, J.B. Lippincott Company, Filadelfia, 1994). La

inhibición simultánea de la coagulación sanguínea y de la agregación plaquetaria conduce por consiguiente a una actividad antitrombótica reforzada. Para la terapia de combinación son adecuadas en especial combinaciones de una
5 oxazolidinona de fórmula (I) con inhibidores de la agregación plaquetaria como por ejemplo aspirina, ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix); antagonistas del receptor del fibrinógeno; (antagonistas de glucoproteínas IIb/IIIa) como por ejemplo abciximab,
10 eptifibatida, tirofiban, lamifiban, lefradafiban.

Para la administración de las combinaciones conforme a la invención se consideran todas las formas de administración habituales. Preferiblemente la administración se realiza por vía oral, lingual,
15 sublingual, bucal, rectal, tópica o parenteral (es decir eludiendo el tracto intestinal, o sea intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intracutánea, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular).

A la presente invención pertenecen preparados
20 farmacéuticos que contienen además de coadyuvantes y/o vehículos no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados, una o más combinaciones conforme a la invención o que están constituidos por una combinación conforme a la invención, así como procedimientos para la preparación de estos
25 preparados.

Las combinaciones conforme a la invención deben estar presentes en los preparados farmacéuticos anteriormente mencionados en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 95% de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos anteriormente mencionados pueden contener además de las combinaciones conforme a la invención también otros principios activos farmacéuticos.

La preparación de los preparados farmacéuticos anteriormente mencionados puede llevarse a cabo de modo usual por métodos conocidos, p.ej. por mezclado del principio activo o los principios activos con el o los vehículos.

En general ha mostrado ser ventajoso administrar las combinaciones conforme a la invención en cantidades totales de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, en especial de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, cada 24 horas, dado el caso en forma de varias monodosis, para la consecución de los resultados deseados.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades anteriormente indicadas, y concretamente en función del peso corporal, del tipo de vía de administración, del tipo y gravedad de la enfermedad, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo



de formulación y del momento o intervalo a los que se realice la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros caso debe sobrepasars el límite superior indicado. Puede ser recomendable, por ejemplo en el caso de la administración de cantidades mayores, repartir estas a lo largo del día, concretamente en varias monodosis o como infusión permanente.

Son otro objeto de la invención por consiguientes las combinaciones anteriormente definidas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

Son otro objeto de la invención medicamentos que contienen al menos una de las combinaciones anteriormente definidas y dado el caso otros principios activos farmacéuticos.

Es otro objeto de la invención el uso de las combinaciones anteriormente definidas para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades anteriormente descritas, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas, en especial de infarto de miocardio, angina de pecho (incluida la angina inestable), muerte súbita cardiaca, reoclusiones y restenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis



venosas profundas.

Los datos porcentuales de los siguientes ejemplos están respectivamente referidos en peso; las partes son partes en peso.

Ejemplos**A. Valoración de la actividad fisiológica****1. Actividad fisiológica de los compuestos de fórmula****(I)**

5 Los compuestos de fórmula (I) actúan especialmente como inhibidores selectivos del factor Xa de la coagulación sanguínea y no inhiben o solo a concentraciones claramente superiores también otras serinaproteasas como trombina, plasmina o tripsina.

10 Como "selectivo" se designan aquellos inhibidores del factor Xa de la coagulación sanguínea en los que los valores de la CI_{50} para la inhibición del factor Xa respecto a los valores de la CI_{50} para la inhibición de otras serinaproteasas, en especial de la trombina, plasmina
15 y tripsina, son alrededor de 100 veces, preferiblemente alrededor de 500 veces, en especial alrededor de 1.000 veces, menores, en donde en lo que respecta a los métodos de ensayo para la selectividad se remite a los métodos de ensayo de los Ejemplos A-1)a.1) y a.2) descritos
20 seguidamente.

Las propiedades biológicas especialmente ventajosas de los compuestos de fórmula (I) pueden comprobarse por medio de los siguientes métodos.

a) Descripción del ensayo (in vitro)

25 **a.1) Medición de la inhibición del factor Xa**

La actividad enzimática del factor Xa (FXa) humano se determinó mediante la reacción de un substrato cromógeno específico del FXa. En ella el factor Xa se desprende del substrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se
5 realizaron como sigue en placas de microvaloración.

Las sustancias de ensayo se disolvieron en DMSO a distintas concentraciones y se incubaron a 25°C durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en tampón tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], NaCl 150
10 mmol/l, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1%, pH = 8,3). Como control se utilizó DMSO puro. A continuación se añadió el substrato cromógeno (150 µmol/l de Pefachrome® FXa de la firma Pentapharm). Después de 20 minutos de incubación a 25°C se determinó la extinción a 405 nm. Las extinciones de
15 las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo se compararon con las de las preparaciones de control sin sustancia de ensayo y a partir de estas comparaciones se calcularon los valores de la CI₅₀.

a.2) Determinación de la selectividad

20 Para el análisis de la inhibición selectiva del FXa se estudió el efecto inhibitorio de las sustancias de ensayo sobre otras serinaproteasas humanas como la trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de la trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml)
25 y plasmina (3,2 nmol/l) se disolvieron estas enzimas en

tampón tris (100 mmol/l, CaCl_2 20 mmol/l, pH = 8,0) y se incubaron durante 10 minutos con sustancia de ensayo o disolvente. A continuación se inició la reacción enzimática adicionando el correspondiente substrato cromógeno específico (Chromozym Thrombin[®] de la firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin[®] de la firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin[®] de la firma Boehringer Mannheim), y se determinó la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se realizaron a 37°C. Las extinciones de las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo se compararon con las muestras de control sin sustancia de ensayo y a partir de estas comparaciones se calcularon los valores de la CI_{50} .

a.3) Determinación de la actividad anticoagulante

La actividad anticoagulante de las sustancias de ensayo se determinó in vitro en plasma humano. Para ello se extrajo sangre humana utilizando solución 0,11 molar de citrato sódico como receptor en una relación de mezcla citrato sódico/sangre 1/9. La sangre inmediatamente después de la extracción se mezcló bien y se centrifugó durante 10 minutos a aprox. 2000 g. El sobrenadante se retiró con pipeta. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, prueba de Quick) se determinó en presencia de distintas concentraciones de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un estuche de ensayo



comercial (Neoplastin® de la firma Boehringer Mannheim). Los compuestos de ensayo se incubaron durante 10 minutos a 37°C con el plasma. A continuación se provocó la coagulación añadiendo tromboplastina y se determinó el momento del comienzo de la coagulación. Se determinó la concentración de sustancia de ensayo que causaba una duplicación del tiempo de protrombina.

b) Determinación de la actividad antitrombótica (in vivo)

10 b.1) Modelo de comunicación arteriovenosa (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) con un peso de 200-250 g con una solución de rompun/ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). La formación del trombo se provocó en una comunicación arteriovenosa conforme al método descrito por Christopher N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para ello se dejaron exentas la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se dispuso una comunicación extracorpórea mediante un tubo flexible de polietileno (PE 60) de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este tubo de polietileno estaba unido en el centro con otro tubo flexible de polietileno (PE 160) de 3 cm de largo que contenía para la generación de una superficie trombógena un hilo de nailon cardado y dispuesto formando un lazo. La circulación extracorpórea se mantuvo durante 15 minutos. Entonces se retiró la comunicación e



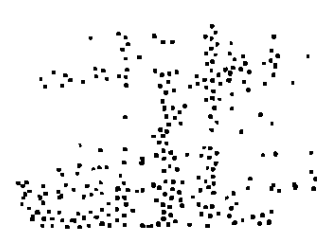
inmediatamente se pesó el hilo de nailon con el trombo. El peso en vacío del hilo de nailon se determinó antes del comienzo del ensayo. Las sustancias de ensayo se administraron a los animales despiertos antes de disponer el circuito extracorpóreo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica. Los resultados se muestran en la Tabla 1:

10 Tabla 1: Actividad antitrombótica en modelo de comunicación arteriovenosa (en rata) tras toma oral o intravenosa

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

b.2) Modelo de trombosis arterial (en rata)

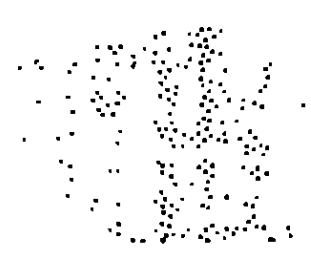
15 Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB: WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas pesaban de media aproximadamente 200 g. La arteria carótida izquierda se dejó exenta (aprox. 2 cm). Se indujo la formación de un trombo arterial mediante una lesión vascular mecánica



conforme al método descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello la arteria carótida exenta se estranguló obstruyendo el flujo sanguíneo, se enfrió a -12°C durante 2 minutos en una acanaladura metálica y para la estandarización del tamaño del trombo se comprimió simultáneamente con un peso de 200 g. A continuación se redujo adicionalmente el flujo sanguíneo mediante una pinza dispuesta alrededor de la arteria carótida distalmente al segmento vascular lesionado. Se retiró la pinza proximal, se cerró la herida y después de 4 horas se abrió de nuevo para retirar el segmento vascular lesionado. El segmento vascular se abrió longitudinalmente y se retiró el trombo del segmento vascular lesionado. Inmediatamente se determinó el peso en húmedo de los trombos. Las sustancias de ensayo se administraron a los animales despiertos al comienzo del ensayo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

b.3) Modelo de trombosis venosa (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB: WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas pesaban de media aproximadamente 200 g. La vena yugular izquierda se dejó exenta (aprox. 2 cm). Se indujo la formación de un trombo venoso mediante una lesión vascular mecánica conforme al método descrito por K. Meng y col., Naunyn-



338

Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello la vena yugular exenta se estranguló obstruyendo el flujo sanguíneo, se enfrió a -12°C durante 2 minutos en una acanaladura metálica y para la estandarización del tamaño del trombo se comprimió simultáneamente con un peso de 200 g. Se abrió de nuevo el flujo sanguíneo y se cerró la herida. Después de 4 horas se abrió de nuevo la herida para retirar los trombos del segmento vascular lesionado. Inmediatamente se determinó el peso en húmedo de los trombos. Las sustancias de ensayo se administraron a los animales despiertos al comienzo del ensayo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

2. Actividad fisiológica de las combinaciones de compuestos de fórmula (I)

a) Estudios in vivo en un modelo de trombosis en ratas

Se dejó exenta bajo narcosis la arteria carótida en ratas (HSD CPB:WU, Harlam Winkelmann). Se deslizó cuidadosamente por debajo del vaso exento un trozo de papel de filtro impregnado con una solución acuosa al 10% de FeCl_3 (disuelto en ácido clorhídrico acuoso 1 N) conforme al método descrito por Kurz y col. (Rat Model of Arterial Trombosis Induced by Ferric Chloride, Trombosis Research 60, 269-280, 1990). Tras 3 minutos se retiró el trozo de papel de filtro. Tras 15 minutos se tomó la arteria

carótida, se desprendió el trombo y se pesó inmediatamente. Los animales (10 ratas por grupo) se habían tratado previamente con 1 mg/kg del respectivo distinto principio activo (oxazolidinona de fórmula (I) o principio activo de combinación) o con la combinación de 1 mg/kg de oxazolidinona de fórmula (I) y 1 mg/kg de principio activo de combinación. Los animales del grupo de control se habían tratado con el correspondiente disolvente. La significancia estadística se calculó mediante el test de Student. Como actividad estadísticamente significativa se consideran valores con $p < 0,05$ (Medical Statistics, MJ Campbell, D. Machin, segunda edición, John Wiley & Sons). Los resultados están mostrados en la Tabla 2:

15 Tabla 2: Efecto sinérgico antitrombótico de la combinación de una oxazolidinona de fórmula (I) con un inhibidor de la agregación plaquetaria

Reducción del peso del trombo tras tratamiento oral con		
Compuesto del Ejemplo 44 [1 mg/kg]	Clopidogrel [1 mg/kg]	Combinación del compuesto del Ejemplo 44 [1 mg/kg] con clopidogrel [1 mg/kg]
22%	28%	39%
ningún efecto ($p > 0,05$)	ningún efecto ($p > 0,05$)	efecto ($p < 0,05$)

Como se muestra en la Tabla 2, con la combinación de

una oxazolidinona de fórmula (I) como el compuesto del Ejemplo 44 con un inhibidor de la agregación plaquetaria como clopidogrel se obtiene un efecto sinérgico, es decir ambos componentes se refuerzan mutuamente en su efecto. En 5 la dosificación individual ambos compuestos fueron ineficaces a la dosis examinada. La combinación de ambos compuestos condujo por el contrario a una significativa reducción del peso del trombo. Mediante la combinación de oxazolidinonas de fórmula (I) con una sustancia inhibidora 10 de la agregación plaquetaria puede por consiguiente mejorarse considerablemente la terapia antitrombótica.



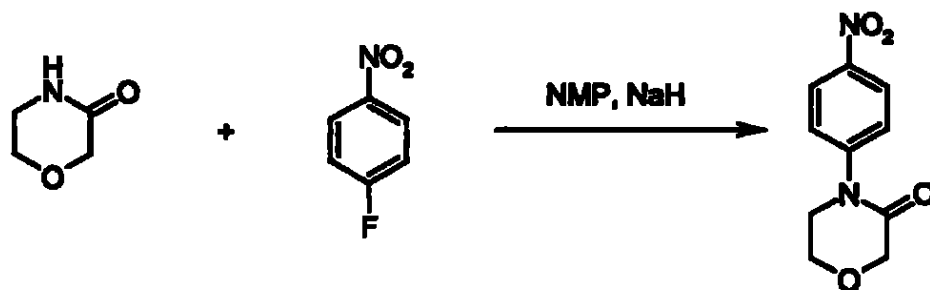
B Ejemplos de preparación**Compuestos de partida**

La síntesis de la 3-morfolinona está descrita en el documento US 5 349 045.

5 La síntesis de la N-(2,3-epoxipropil)ftalimida está descrita en J.-W. Chern y col., Tetrahedron Lett. 1988, 39, 8483.

Las anilinas substituidas pueden obtenerse p.ej. haciendo reaccionar 4-fluoronitrobenceno, 2,4-
10 difluoronitrobenceno o 4-cloronitrobenceno con las correspondientes aminas o amidas en presencia de una base. Esto puede realizarse también utilizando catalizadores de Pd como Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2035) o cobre (Renger, Synthesis 1985, 856; Aebischer y
15 col., Heterocycles 1998, 48, 2225). Igualmente pueden transformarse en primer lugar hidrocarburos aromáticos halogenados sin grupo nitro en las amidas correspondientes para nitrarlos a continuación en la posición 4 (documento US3279880).

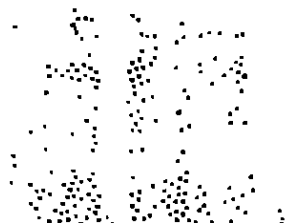
20 **I. 4-(4-Morfolin-3-onil)nitrobenceno**



Se disolvieron en 2 l de N-metilpirrolidona (NMP) 2 mol (202 g) de morfolin-3-ona (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188). Entonces, en el transcurso de 2 h se procedió a la adición a porciones de 88 g (2,2 mol) de 5 hidruro sódico (al 60% en parafina). Tras la finalización del desprendimiento de hidrógeno se añadieron gota en el transcurso de 1 h enfriando a temperatura ambiente 282 g (2 mol) de 4-fluoronitrobenceno y la mezcla de reacción se siguió agitando durante la noche. A continuación se 10 eliminaron por destilación a 12 mbar y 76°C 1,7 l del volumen de líquido, el residuo se vertió sobre 2 l de agua y esta mezcla se extrajo dos veces con sendos 1 l de acetato de etilo. Tras el lavado de las fases orgánicas reunidas con agua se secaron sobre sulfato sódico y el 15 disolvente se eliminó por destilación a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) y subsiguiente cristalización en acetato de etilo. El producto, 78 g como sólido de incoloro a parduzco, se obtuvo con un rendimiento 20 del 17,6% del teórico.

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

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



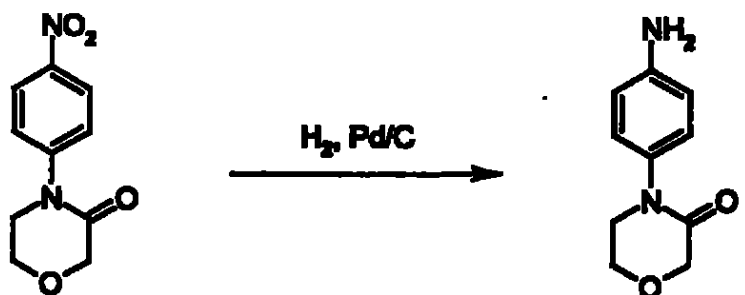
(25)

Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos:

- 3-Fluoro-4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenceno
- 5 4-(N-Piperidonil)nitrobenceno
- 3-Fluoro-4-(N-piperidonil)nitrobenceno
- 4-(N-Pirrolidonil)nitrobenceno
- 3-Fluoro-4-(N-pirrolidonil)nitrobenceno

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

10



15

Se disolvieron en un autoclave en 200 ml de tetrahidrofurano 63 g (0,275 mol) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenceno, se mezclaron con 3,1 g de Pd/C (al 5%) y se hidrogenaron durante 8 h a 70°C y a una presión de hidrógeno de 50 bar. Tras filtración del catalizador el disolvente se eliminó por destilación a vacío y el producto se purificó por cristalización en acetato de etilo. El producto, 20 g como sólido de incoloro a parduzco, se obtuvo con un rendimiento del 37,6% del teórico.

25

La purificación puede realizarse también por

343

cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo.

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

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

Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos:

3-Fluoro-4-(4-morfolin-3-onil)anilina

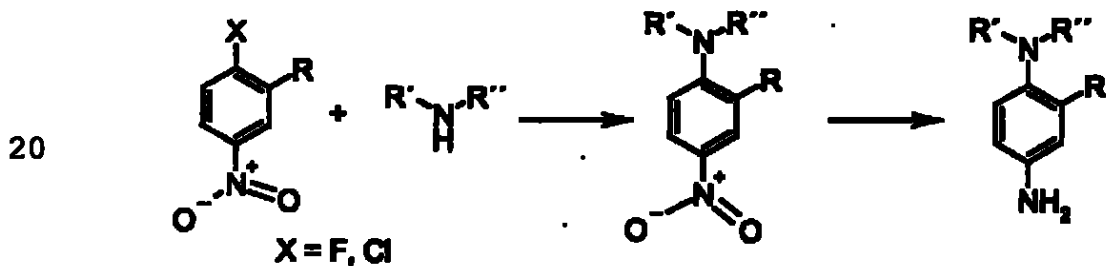
10 4-(N-Piperidonil)anilina

3-Fluoro-4-(N-piperidonil)anilina

4-(N-Pirrolidonil)anilina

3-Fluoro-4-(N-pirrolidonil)anilina

15 Método general para la síntesis de anilinas 4-substituidas por reacción de 1-fluoro-4-nitrobencenos y 1-cloro-4-nitrobencenos con aminas primarias o secundarias y reducción subsiguiente



25 Se disuelven cantidades equimolares del fluoronitrobenceno o cloronitrobenceno y de la amina en dimetilsulfóxido o acetonitrilo (solución 0,1 M a 1 M) y se

035

agitan durante una noche a 100°C. Tras enfriamiento a TA la mezcla de reacción se diluye con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. En la mezcla de reacción se forma un precipitado, entonces este se filtra y se lava con éter o acetonitrilo. Si se encuentra también producto en las aguas madre este se procesa como se ha descrito con éter y agua. Los productos brutos pueden purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/ciclohexano y diclorometano/etanol).

Para la reducción subsiguiente se disuelve el nitrocompuesto en metanol, etanol o mezclas etanol/diclorometano (solución 0,01 M a 0,5 M), se mezcla con paladio sobre carbón (al 10%) y se agita durante una noche a presión normal bajo hidrógeno. Entonces se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

Como alternativa también puede utilizarse como reductor polvo de hierro. En este caso el nitrocompuesto se disuelve en ácido acético (solución 0,1 M a 0,5 M) y se añaden a 90°C a porciones en el transcurso de 10-15 min seis equivalentes de polvo de hierro y agua (0,3 a 0,5 veces el volumen de ácido acético). Tras 30 min más a 90°C

se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se procesa por extracción con acetato de etilo y solución de sosa caústica 2 N. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de partida:

- 10 III-1. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinato de terc-butilo
 EM(ESI): $m/z(\%) = 304$ (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);
 HPLC(Método 4): $tr = 2,79$ min.
- 15 III-2. 1-(4-Aminofenil)-3-piperidincarboxamida
 EM(ESI): $m/z(\%) = 220$ (M+H, 100);
 HPLC(Método 4): $tr = 0,59$ min.
- III-3. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidincarboxamida
 EM(ESI): $m/z(\%) = 220$ (M+H, 100);
 HPLC(Método 4): $tr = 0,57$ min.
- 20 III-4. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidinona
 EM(ESI): $m/z(\%) = 191$ (M+H, 100);
 HPLC(Método 4): $tr = 0,64$ min.
- III-5. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinamida
 EM(ESI): $m/z(\%) = 206$ (M+H, 100);
 HPLC(Método 4): $tr = 0,72$ min.
- 25 III-6. [1-(4-Aminofenil)-3-piperidinil]metanol

347

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

HPLC(Método 4): tr = 0,60 min.

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

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

5 HPLC(Método 4): tr = 0,59 min.

III-8. 1-(4-Aminofenil)-2-piperidincarboxilato de etilo

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

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

10 **III-9. [1-(4-Aminofenil)-2-pirrolididinil]metanol**

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

HPLC(Método 4): tr = 0,79 min.

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

15 Partiendo de 2-metilhexahidro-2H-pirrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., y col.; J. Heterocyclic. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

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

HPLC(Método 4): tr = 0,54 min.

20 **III-11. 4-(1-Pirrolidinil)-3-(trifluorometil)anilina**

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

HPLC(Método 7): tr = 3,40 min.

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

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

25 HPLC(Método 4): tr = 0,78 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

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

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

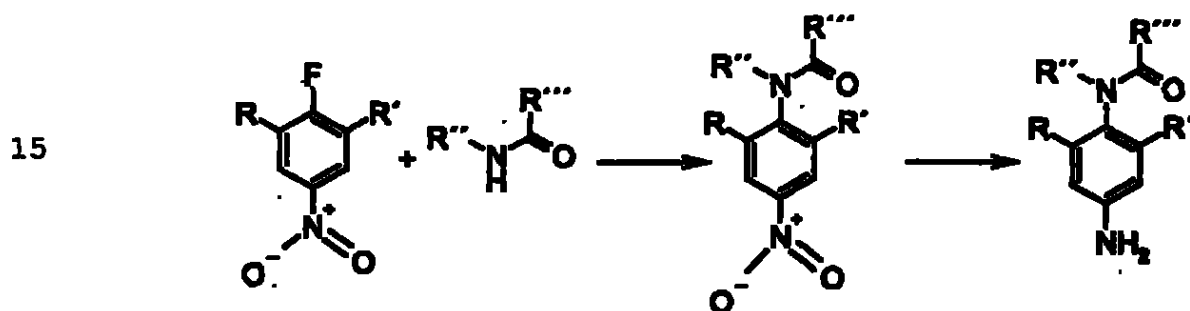
HPLC(Método 4): tr = 0,67 min.

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

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

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

10 **Método general para la síntesis de anilinas 4-substituidas por reacción de 1-fluoro-4-nitrobencenos con amidas y reducción subsiguiente**



20 Se disuelve la amida en DMF y se mezcla con 1,5 equivalentes de terc-butilato potásico. La mezcla se agita durante 1 h a TA, entonces se añaden a porciones 1,2 equivalentes del 1-fluoro-4-nitrobenceno. La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA, se diluye con éter o acetato de etilo y se lava con solución ac. sat. de

25 hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre

sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol).

Para la reducción subsiguiente se disuelve el
5 nitrocompuesto en etanol (solución 0,01 M a 0,5 M), se mezcla con paladio sobre carbón (al 10%) y se agita durante una noche a presión normal bajo hidrógeno. Entonces se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas
10 diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

Como alternativa también puede utilizarse como reductor polvo de hierro. En este caso el nitrocompuesto se disuelve en ácido acético (solución 0,1 M a 0,5 M) y se
15 añaden a 90°C a porciones en el transcurso de 10-15 min seis equivalentes de polvo de hierro y agua (0,3 a 0,5 veces el volumen de ácido acético). Tras 30 min más a 90°C se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se procesa por extracción con acetato de etilo y solución de sosa
20 caústica 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

25 De modo análogo se prepararon los siguientes

compuestos de partida:

IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidona

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

5 HPLC(Método 4): $tr = 2,98$ min.

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

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,54$ min.

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

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

HPLC(Método 4): $tr = 1,96$ min.

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

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

15 HPLC(Método 4): $tr = 0,71$ min.

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

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

HPLC(Método 4): $tr = 1,85$ min.

IV-6. 1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-pirrolidona

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,27$ min.

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

Partiendo de 2-fluoro-1,3-dimetil-5-nitrobenceno

(Bartoli y col., J. Org. Chem., 1975, 40,872):

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

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

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

Partiendo de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno

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

5 HPLC(Método 4): tr = 0,60 min.

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

morfolinona

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,27 min.

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

morfolinona

Partiendo de 6-metil-3-morfolinona (EP 350 002);

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

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

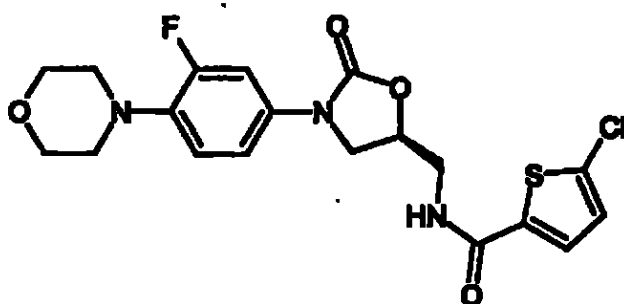
Ejemplos de síntesis

Los ejemplos siguientes 1 a 13, 17 a 19 y 36 a 57 se refieren a la variante [A] del procedimiento.

Ejemplo 1

5 **Síntesis de 5-cloro-N{ [(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida**

10



Se disolvieron en 9,9 ml de DMF (5S)-5-(aminometil)-3-
 15 (3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su
 preparación véase S.J. Brickner y col., J. Med, Chem. 1996,
 39, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácido 5-clorotiofen-2-
 carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) y 1-hidroxí-1H-
 benzotriazol, hidrato (HOBt) (0,3 g, 1,3 equivalentes). Se
 20 añadieron 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalentes) de N'-(3-
 dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y gota a gota
 a temperatura ambiente 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmol, 2
 equivalentes) de diisopropilamina (DIEA). Se agitó durante
 la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 2 g de gel de
 25 sílice y la mezcla se evaporó a vacío a sequedad. El

353

residuo se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno-acetato de etilo. Se obtuvieron 0,412 g (61,5% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión (p.f.) de 197°C.

5 $R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,29$
(reactante = 0,0);

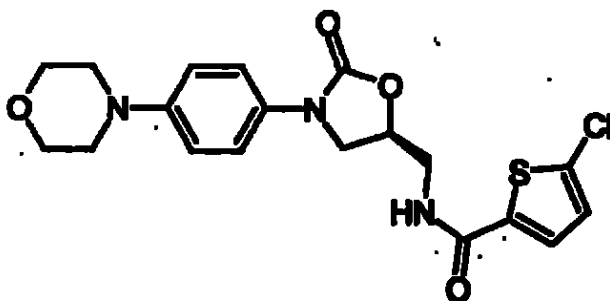
EM(DCI) 440,2 (M+H), patrón de Cl;

RMN-¹H (d₆-DMSO, 300 MHz) 2,95 (m, 4H), 3,6 (t, 2H),
3,72 (m, 4H), 3,8 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,75-4,85 (m,
10 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,68
(d, 1H), 8,95 (t, 1H).

Ejemplo 2

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

15



20

Se obtuvo análogamente a partir de 4-morfolinofenilcarbamato de bencilo a través del intermedio (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (véase Ejemplo 1).

25

P.f.: 198°C;

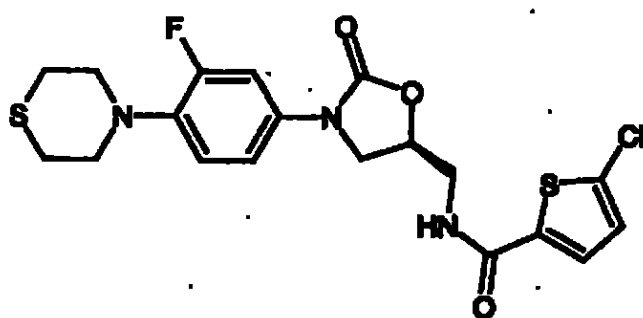
Valor $CI_{50} = 43 \text{ nM}$;

$R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,24$.

Ejemplo 3

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

10



Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 680).

P.f.: 193°C ;

Rendimiento: 82%;

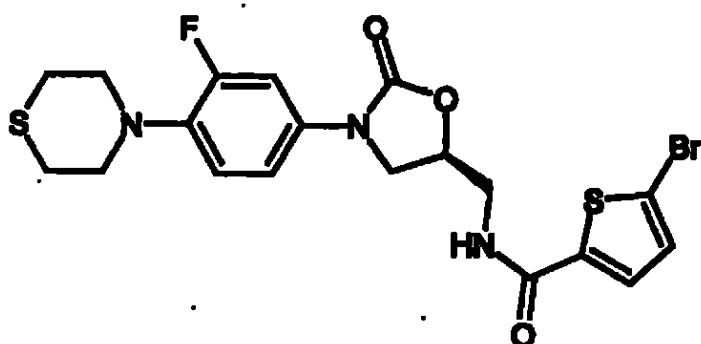
20 $R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,47$
(reactante = 0,0).

Ejemplo 4

25 **5-Bromo-N-({ (5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida**

353

68



5

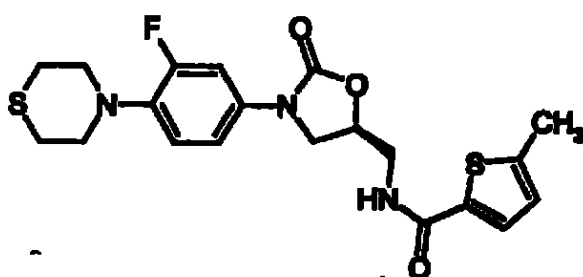
Se obtuvo análogamente a partir de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico.

P.f.: 200°C.

10

Ejemplo 5

N-((5S)-3-((3-Fluoro-4-((1,4-tiazinan-4-il)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-metil-2-tiofencarboxamida



15

Se obtuvo análogamente a partir de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico.

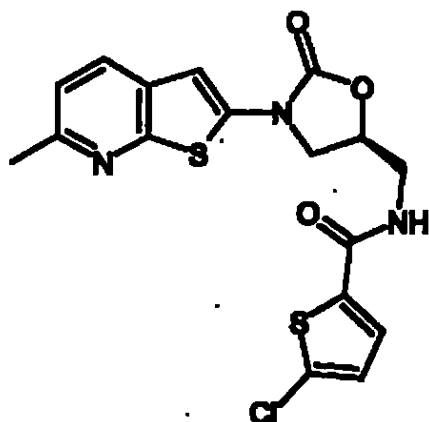
P.f.: 167°C

Ejemplo 6

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

25

5



10

Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-785 200).

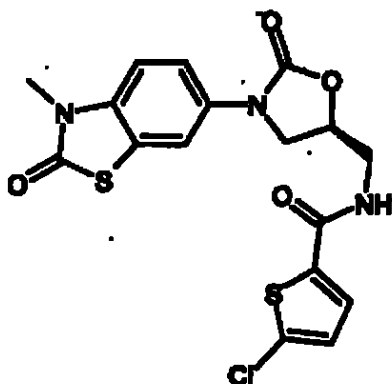
P.f.: 247°C.

Ejemplo 7

15

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

20



25

Se obtuvo análogamente a partir de 6-[(5S)-5-

357

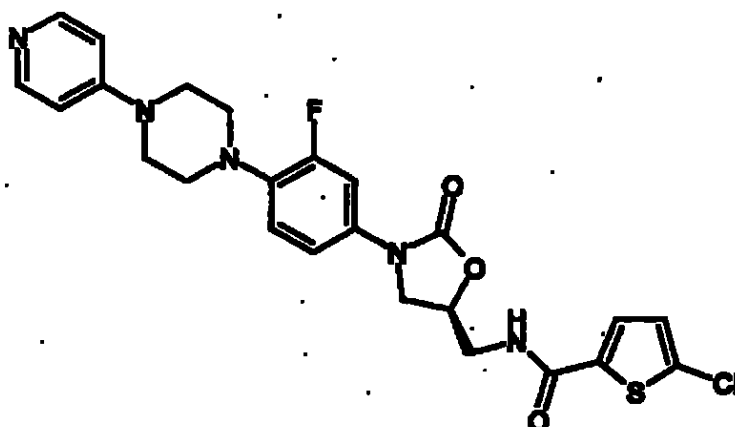
(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (para su preparación véase EP-A-738 726).

P.f.: 217°C

5 **Ejemplo 8**

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

10



15

Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparación análogamente a como en J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

EM(ESI) 516(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 9

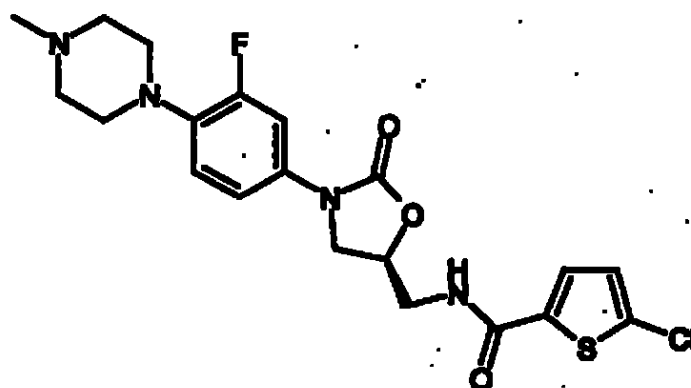
5-Cloro-N-[(5S)-3-{3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-

25



tiofencarboxamida

5

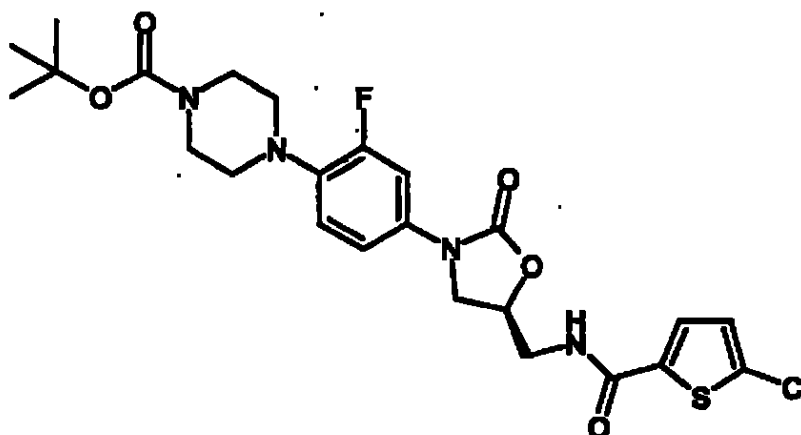


Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-
 10 (aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-1,3-
 oxazolidin-2-ona

Ejemplo 10

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

20



Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-
 25 (aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxycarbonilpiperazin-

1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento WO-A-93/23384 ya citado).

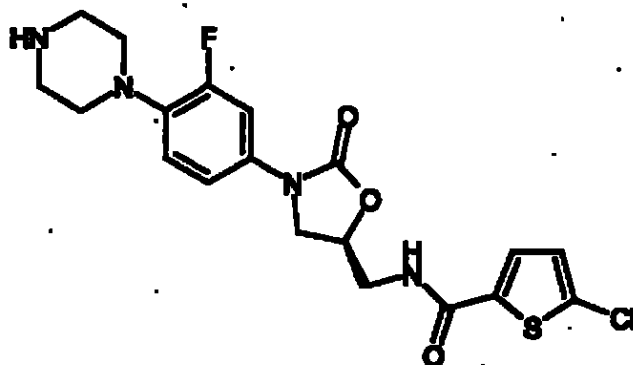
P.f.: 184°C;

$R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,42$.

5 **Ejemplo 11**

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

10



15 Se obtuvo por reacción del compuesto del Ejemplo 12 con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

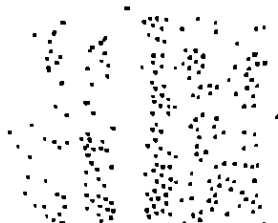
Valor $CI_{50} = 140 \text{ nM}$;

RMN- ^1H [d_6 -DMSO]: 3,01-3,25 (m, 8H), 3,5-3,65 (m, 2H),
3,7-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,05-
20 7,25 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (s ancho, 1H),
9,0 (t, 1H).

Ejemplo 12

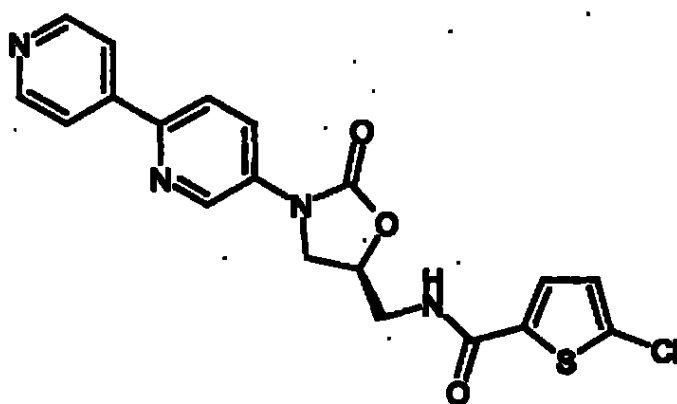
5-Cloro-N-[(5S)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

25



360

5



Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-789 026).

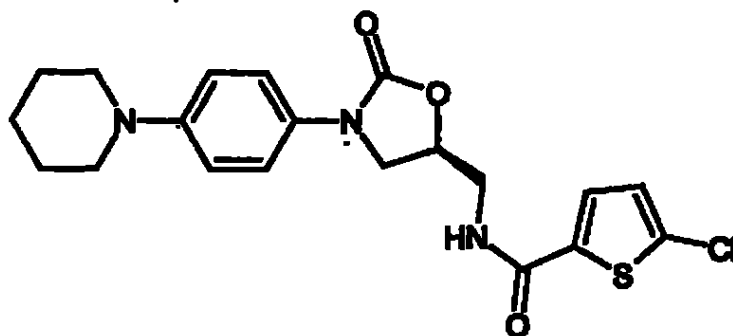
$R_f(\text{SiO}_2, \text{acetato de etilo/etanol } 1:2) = 0,6;$

EM(ESI) 515(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 13

15 **5-Cloro-N-[[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-2-tiofencarboxamida**

20



Se obtuvo análogamente a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su

preparación véase el documento DE 2708236) tras mesilación, reacción con ftalimida potásica, hidrazinólisis y reacción con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

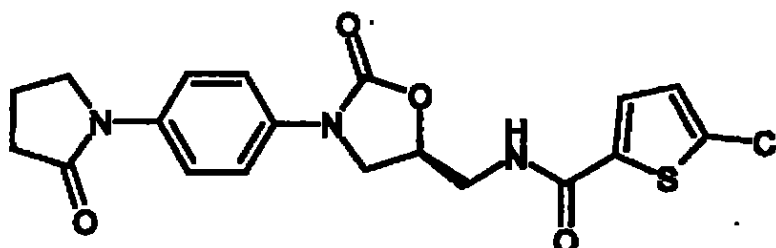
$R_f(\text{SiO}_2, \text{ acetato de etilo/tolueno } 1:1) = 0,31;$

5 P.f.: 205°C.

Ejemplo 17

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

10



15

Se obtuvo a partir de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (para su preparación véase Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) análogamente al esquema de síntesis conocido (véase S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) tras reacción con cloruro de benciloxycarbonilo, reacción subsiguiente con R-butirato de glicidilo, mesilación, reacción con ftalimida potásica, hidrazinólisis en metanol y reacción con ácido 5-clorotiefen-2-carboxílico para llegar finalmente a la 5-cloro-N-({ (5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-

20

25

oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida. La 5-cloro-N-
((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-
oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida obtenida de este
modo presentó un valor de $CI_{50} = 4$ nM (método de ensayo
5 para el valor de la CI_{50} conforme al Ejemplo A-1.a.1)
anteriormente descrito "medición de la inhibición del
factor Xa").

P.f.: 229°C;

Valor R_f (SiO_2 , tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,05
10 (reactante = 0,0);

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

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

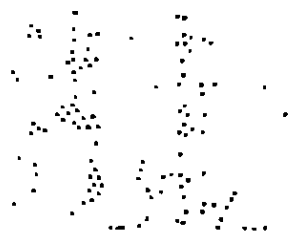
Los pasos individuales de la síntesis anteriormente
descrita del Ejemplo 17 con los respectivos precursores son
como sigue:

20 Se mezclaron lentamente a -20°C 4 g (22,7 mmol) de 1-
(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona y 3,6 ml (28,4 mmol) de N,N-
dimetilanilina en 107 ml de tetrahidrofurano con 4,27 g
(25,03 mmol) de cloroformiato de bencilo. Se agitó durante
30 minutos a -20°C y a continuación se dejó que la mezcla
25 alcanzase la temperatura ambiente. Se añadieron 0,5 l de

acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 0,5 l de solución saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó con MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se frotó con dietiléter y se filtró con succión. Se
5 obtuvieron 5,2 g (73,8% del teórico) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales beige claro con un punto de fusión de 174°C.

Se mezclaron 1,47 g (16,66 mmol) de alcohol isoamílico en 200 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón a -
10 10°C gota a gota con 7,27 ml de una solución 2,5 M de n-butil-litio (BuLi) en hexano, siendo necesarios otros 8 ml de solución de Bu-Li para el viraje del indicador N-bencilidenbencilamina añadido. Se agitó durante 10 minutos a -10°C, se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una
15 solución de 4,7 g (15,14 mmol) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo. A continuación se añadieron todavía hasta el viraje del indicador a rosa 4 ml de solución de n- BuLi . Se agitó durante 10 minutos a -78°C y se añadieron 2,62 g (18,17 mmol) de R-butirato de
20 glicidilo y se siguió agitando durante 30 minutos a -78°C.

Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente durante la noche, se añadieron a la mezcla 200 ml de agua y se evaporó el contenido de THF a vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo, la fase
25 orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó a vacío. El residuo



se frotó con 500 ml de dietiléter y los cristales que precipitaron se filtraron con succión a vacío.

Se obtuvieron 3,76 g (90% del teórico) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona con un punto de fusión de 148°C y un valor $R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,04$ (reactante = 0,3).

Se dispusieron 3,6 g (13,03 mmol) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona y 2,9 g (28,67 mmol) de trietilamina en 160 ml de diclorometano a 0°C agitando. Se añadieron 1,79 g (15,64 mmol) de cloruro de metanosulfonilo agitando y se agitó durante 1,5 horas a 0°C así como 3 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo reiteradamente con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. A continuación el residuo (1,67 g) se disolvió en 70 ml de acetonitrilo, se mezcló con 2,62 g (14,16 mmol) de ftalimida potásica y se agitó en un recipiente cerrado en un horno de microondas durante 45 minutos a 180°C.

A la mezcla de reacción se le retiró el residuo insoluble por filtración, el filtrado se evaporó a vacío, el residuo (1,9 g) se disolvió en metanol y se mezcló con 0,47 g (9,37 mmol) de hidrato de hidrazina. Se sometió a

ebullición durante 2 horas, se enfrió, se mezcló con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo seis veces con un total de 2 l de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona
5 bruta se secaron con MgSO₄ y se evaporaron a vacío.

El producto final, la 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida, se preparó disolviendo 0,32 g (1,16
10 mmol) de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona anteriormente sintetizada, ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,19 g; 1,16 mmol) y 1-hidroxil-1H-benzotriazol-hidrato (HOBt) (0,23 g, 1,51 mmol) en 7,6 ml de DMF. Se añadieron 0,29 g (1,51
15 mmol) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y gota a gota a temperatura ambiente 0,3 g (0,4 ml; 2,32 mmol; 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se evaporó a vacío a sequedad,
20 el residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se cromatografió por RP-MPLC con gradientes de acetonitrilo/agua/TFA al 0,5%. De las fracciones convenientes se evaporó el contenido de acetonitrilo y se filtró con succión el compuesto precipitado. Se obtuvieron 0,19 g (39% del
25 teórico) del compuesto deseado.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 18

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

5 Análogamente al Ejemplo 17 a partir de 4-pirrolidin-1-il-anilina (Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) se obtuvo el compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida.

10 $CI_{50} = 40 \text{ nM};$

P.f.: 216°C;

Valor $R_f(SiO_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,31$
(reactante = 0,0).

Ejemplo 19

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

Análogamente, a partir de N,N-dietilfenil-1,4-diamina (US-A-2 811 555; 1955) se obtuvo el compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida.

$CI_{50} = 270 \text{ nM};$

P.f.: 181°C;

Valor $R_f(SiO_2, \text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,25$
(reactante = 0,0).

25 **Ejemplo 36**



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

Partiendo de 2-metil-4-(4-morfolinil)anilina (J.E. Lu Valle y col., J.Am.Chem.Soc. 1948, 70, 2223):

5 EM(ESI): m/z(%) = 436 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;
HPLC(Método 1): tr(%) = 3,77(98).

CI₅₀: 1,26 µM

Ejemplo 37

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

Partiendo de 3-cloro-4-(4-morfolinil)anilina (H.R. Snyder y col., J.Pharm.Sci. 1977, 66, 1204):

EM(ESI): m/z(%) = 456 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl₂;
HPLC(Método 2): tr(%) = 4,31(100).

15 CI₅₀: 33 nM

Ejemplo 38

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

Partiendo de 4-(4-morfolinilsulfonil)anilina (Adams y col., J.Am.Chem.Soc. 1939, 61, 2342):

20 EM(ESI): m/z(%) = 466 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;
HPLC(Método 3): tr(%) = 4,07(100).

CI₅₀: 2 µM

Ejemplo 39

5-Cloro-N-((5S)-3-[4-(4-azetidinilsulfonil)fenil]-2-

oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(1-azetidinisulfonil)anilina:

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

5 HPLC(Método 3): tr(%) = 4,10(100).

CI₅₀: 0,84 µM

Ejemplo 40**5-Cloro-N-[(5S)-3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida**

10 Partiendo de 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida
(I.K. Khana y col., J.Med.Chem. 1997, 40, 1619):

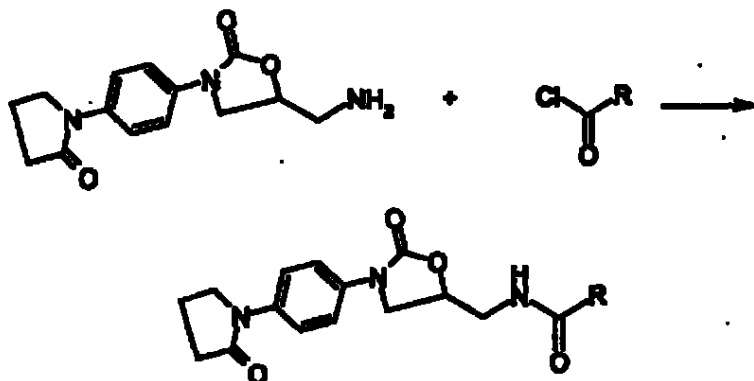
EM(ESI): m/z(%) = 444 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,22(100).

CI₅₀: 90 nM

15 **Método general para la acilación de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona con cloruros de ácidos carboxílicos**

20



25

Al correspondiente cloruro de ácido (2,5 eq.) se le

añade gota a gota bajo argón y a temperatura ambiente una solución aprox. 1 molar de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del Ejemplo 45) (1,0 eq.) y piridina absoluta (aprox. 6 eq.) en 5 diclorometano absoluto. La mezcla se agita durante aprox. 4 h a temperatura ambiente antes de añadir aprox. 5,5 eq. de PS-Trisamine (Argonaut Technologies). La suspensión se agita suavemente durante 2 h, tras diluir con diclorometano/DMF (3:1) se filtra (la resina se lava con 10 diclorometano/DMF) y se concentra el filtrado. El producto obtenido se purifica dado el caso por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se preparó:

Ejemplo 41

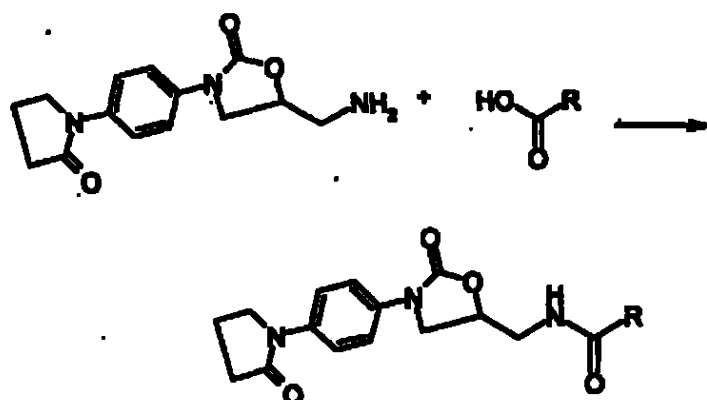
N-({2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM-LC(Método 6): m/z(%) = 386 (M+H], 100);

EM-LC: tr(%) = 3,04(100).

CI₅₀: 1,3 µM

Método general para la síntesis de derivados acilados
20 **partiendo de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y ácidos carboxílicos**



5

A 2,9 eq. de carbodiimida fijada a resina (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) se les añadieron el ácido carboxílico correspondiente (aprox. 2 eq.) y una mezcla de diclorometano absoluto/DMF (aprox. 9:1). Tras aprox, 15 min de agitación suave a temperatura ambiente se añade la 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del Ejemplo 45) (1,0 eq.) y se agita la mezcla durante la noche antes de retirar la resina por filtración (lavada después con diclorometano), y el filtrado se concentra. El producto obtenido se purifica dado el caso por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se prepararon:

20

Ejemplo 42

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,23(100).

25

CI₅₀: 0,16 µM

84
391

Ejemplo 43

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

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

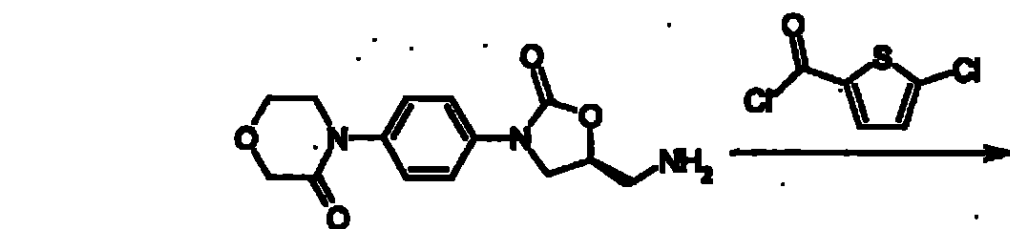
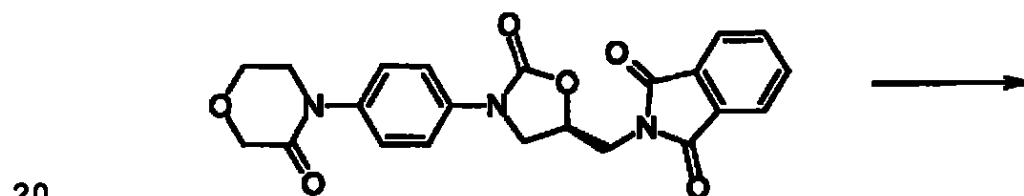
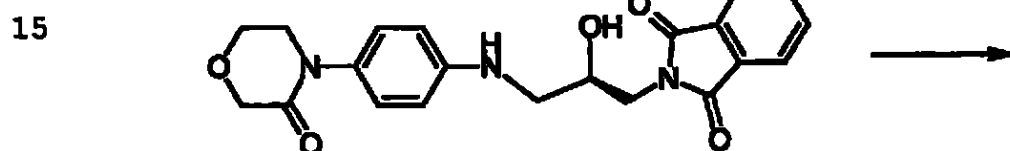
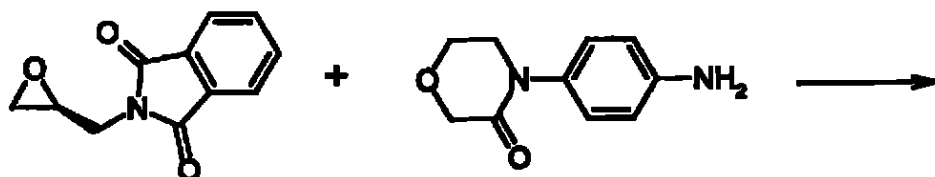
5 EM-LC(Método 5): $tr(\%) = 3,48(78)$.

CI₅₀: 0,014 μ M

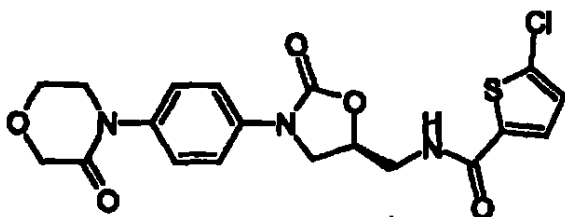
Ejemplo 44

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

10



372



5

a) 2-((2R)-2-Hidroxi-3-{{4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil}-amino}propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona:

Una suspensión de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (A. Gutcait y col., Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641) (5,68 g, 27,9 mmol) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmol) en etanol-agua (9:1, 140 ml) se calentó a reflujo durante 14 h (el precipitado se disolvió, tras algún tiempo se volvió a formar un precipitado). El precipitado (producto deseado) se separó por filtración, se lavó tres veces con éter dietílico y se secó. Las aguas madre reunidas se concentraron a vacío y tras añadir una segunda porción de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,84 g, 14,0 mmol) se suspendieron en etanol-agua (9:1, 70 ml) y se calentaron a reflujo durante 13 h (el precipitado se disolvió, tras algún tiempo se volvió a formar un precipitado). El precipitado (producto deseado) se separó por filtración, se lavó tres veces con éter dietílico y se secó. Rendimiento total: 10,14 g, 92% del teórico.

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,34(100).

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

A una suspensión del aminoalcohol (3,58 g, 9,05 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se le añadió bajo argón a temperatura ambiente N,N'-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 ml) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La suspensión de reacción se agitó a 60°C durante 12 h (el precipitado se disolvió, tras algún tiempo se volvió a formar un precipitado), se mezcló con una segunda porción de N,N'-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 ml) y se agitó durante 12 h más a 60°C. El precipitado (producto deseado) se separó por filtración, se lavó con tetrahidrofurano y se secó. El filtrado se concentró a vacío y se purificó más producto por cromatografía de resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol). Rendimiento total: 3,32 g, 87% del teórico.

EM(ESI): m/z(%) = 422 ([M+H]⁺, 100);

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,37(100).

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

A una suspensión de la oxazolidinona (4,45 g, 10,6 mmol) en etanol (102 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente metilamina (al 40% en agua, 10,2 ml, 0,142 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante 1 h y se concentró a vacío. El producto bruto se utilizó sin más purificación en la siguiente reacción.

A una solución de la amina en piridina (90 ml) se le añadió gota a gota bajo argón a 0°C cloruro del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (2,29 g, 12,7 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se mezcló con agua. Tras añadir diclorometano y separar las fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato sódico), filtraron y concentraron a vacío. El producto deseado se purificó por cromatografía de resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol). Rendimiento total: 3,92 g, 86% del teórico.

P.f.: 232-233°C;

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

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

HPLC(Método 2): $\text{tr}(\%) = 3,60(100)$;

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

CI_{50} : 0,7 nM

De modo análogo se prepararon:

Ejempl 45

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

EM(ESI): m/z(%) = 831 ([2M+H]⁺, 100), 416 ([M+H]⁺,
5 66);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,65(100).

CI₅₀: 4,2 nM

Ejemplo 46

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

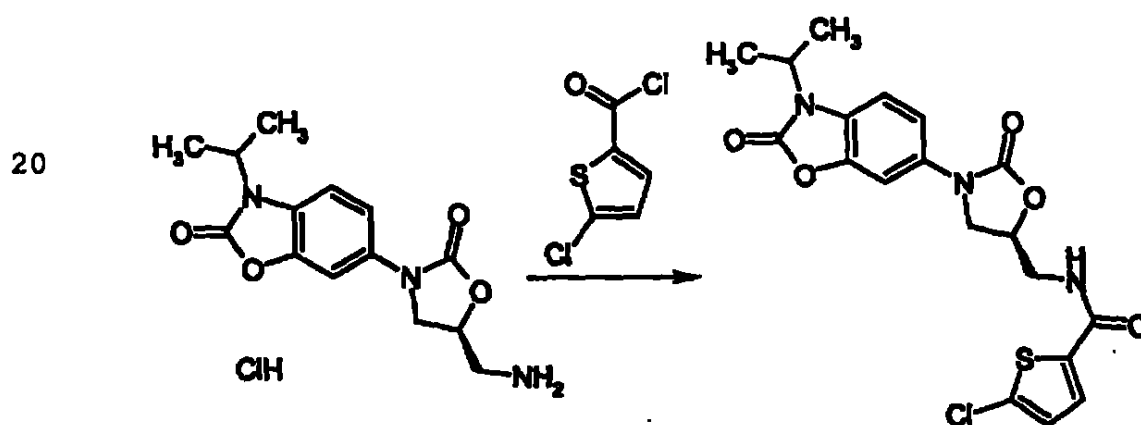
EM(ESI): m/z(%) = 480 ([M+H]⁺, 100, patrón de Br);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,87(100).

CI₅₀: 0,3 nM

Ejemplo 47

15 5-Cloro-N-[[(5S)-3-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-
benzoxazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]-2-
tiofencarboxamida



25 Se suspendieron 200 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de

6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (EP 738726) en 5 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina y 132 mg (0,73 mmol) de cloruro del ácido 5-cloorotiofen-2-carboxílico. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El producto se aisló por cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 50/1 a 20/1). Se obtuvieron 115 mg (43% del teórico) del compuesto deseado.

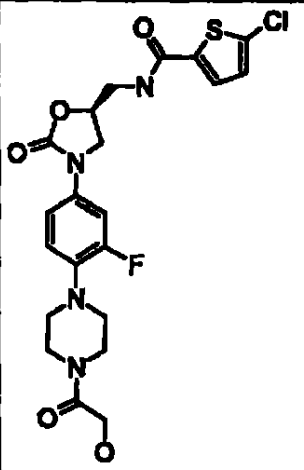
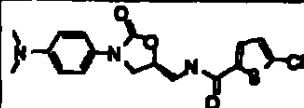
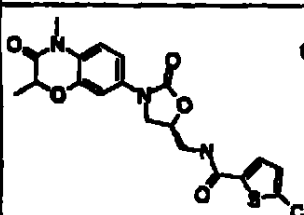
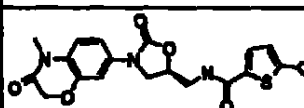
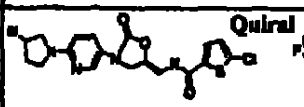
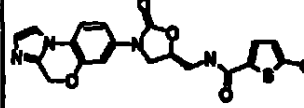
EM(ESI): m/z(%) = 436 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,78 min.

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

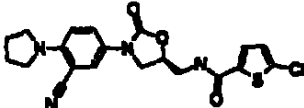
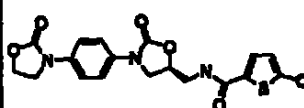
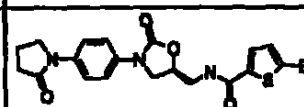
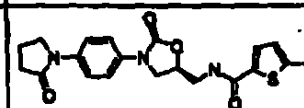
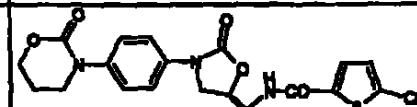
236

377

Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		EM(ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Patrón de Cl	0,74

836

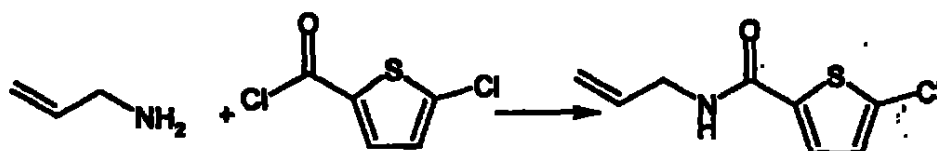
398

Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI ₅₀ [μM]
54	 Quiral a partir de 5-amino-2-pirrolidino-benzonitrilo (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)	221	0,13
55	 Quiral a partir de 3-(4-amino-fenil)-oxazolidin-2-ona (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	256	0,04
56	 Quiral	218	0,004
57	 Quiral	226	0,58
58		228-230	

Los siguientes Ejemplos 20 a 30 y 58 a 139 se refieren a la variante [B] del procedimiento, describiendo los Ejemplos 20 y 21 la síntesis de precursores.

Ejemplo 20

5 **Síntesis de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida**



10 A una solución enfriada con hielo de 2,63 ml (35 mmol) de alilamina en 14,2 ml de piridina absoluta y 14,22 ml de THF absoluto se le añadió gota a gota cloruro del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (7,61 g, 42 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 h a
15 temperatura ambiente antes de concentrarla a vacío. El residuo se mezcló con agua y los sólidos se separaron por filtración. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (diclorometano).

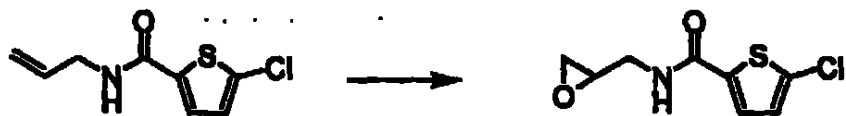
Rendimiento: 7,20 g (99% del teórico);

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,96(98,9).

Ejemplo 21

25 **Síntesis de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida**



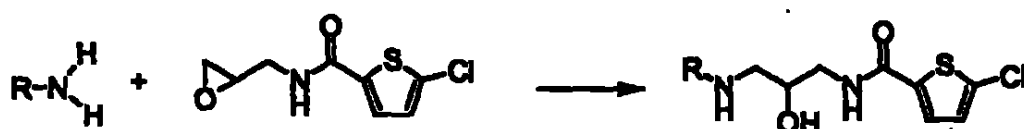
Una solución enfriada con hielo de 2,0 g (9,92 mmol)
 5 de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida en 10 ml de
 diclorometano se mezcló con ácido meta-cloroperbenzoico
 (3,83 g, aprox. al 60%). La mezcla se agitó durante la
 noche, calentándose a temperatura ambiente, y a
 continuación se lavó con solución de hidrogenosulfato
 10 sódico al 10% (tres veces). La fase orgánica se lavó con
 solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (dos veces)
 y con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre
 sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó
 por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de
 15 etilo 1:1).

Rendimiento: 837 mg (39% del teórico):

EM(DCI, NH₄): m/z(%) = 253 (M+NH₄, 100), 218 (M+H,
 80);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,69(aprox. 80).

20 **Método general para la síntesis de derivados**
substituidos de la N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-
tiofencarboxamida partiendo de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-
2-tiofencarboxamida



A una solución del derivado amina o anilina primaria
 5 (1,5 a 2,5 eq.) en 1,4-dioxano, mezclas 1,4-dioxano-agua o
 etanol, mezclas etanol-agua (aprox. 0,3 a 1,0 mol/l) se le
 añade a porciones a temperatura ambiente o a temperaturas
 de hasta 80°C 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-
 tiofencarboxamida (1,0 eq.). La mezcla se agita durante 2 a
 10 6 horas antes de concentrarla. A partir de la mezcla de
 reacción puede aislarse el producto por cromatografía en
 gel de sílice (mezclas ciclohexano-acetato de etilo,
 mezclas diclorometano-metanol o mezclas diclorometano-
 metanol-trietilamina.

15 De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 22

**N-[3-(Bencilamino)-2-hidroxipropil]-5-cloro-2-
 tiofencarboxamida**

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

20 HPLC(Método 1): tr(%) = 3,87 min(97,9).

Ejemplo 23

**5-Cloro-N-[3-(3-cianoanilino)-2-hidroxipropil]-2-
 tiofencarboxamida**

Ejemplo 24

25 **5-Cloro-N-[3-(4-cianoanilino)-2-hidroxipropil]-2-**

382

tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,12 min(100).

Ejemplo 25

- 5 **5-Cloro-N-{3-[4-(cianometil)anilino]-2-hidroxi-
propil}-2-tiofencarboxamida**

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

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,60 min(95,4).

Ejemplo 26

- 10 **5-Cloro-N-{3-[3-(cianometil)anilino]-2-hidroxi-
propil}-2-tiofencarboxamida**

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

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,76 min(94,2).

Ejemplo 58

- 15 **4-[(3-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-
hidroxipropil]amino]bencilcarbamato de terc-butilo**

Partiendo de 4-aminobencilcarbamato de terc-butilo
(Bioorg. Med. Chem, Lett.; 1997; 1921-1926):

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,08(100).

Ejemplo 59

- 25 **4-[(3-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-
hidroxipropil]amino]fenilcarbamato de terc-butilo**
Partiendo de N-terc-butiloxicarbonil-1,4-

fenilendiamina:

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,06(100).

Ejemplo 60

5 **2-Hidroxi-3-([4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino)-
propil)carbamato de terc-butilo**

Partiendo de 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidona (Justus
Liebigs Ann. Chem.; 1955; 596; 204):

EM(DCI, NH₃): m/z(%) = 350 (M+H, 100);

10 HPLC(Método 1): tr(%) = 3,57(97).

Ejemplo 61

**5-Cloro-N-(3-([3-fluoro-4-(3-oxo-4-
morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxi-
propil)-2-tiofencarboxamida**

15 Se calentaron a reflujo en 15 ml de etanol y 1 ml de
agua durante 6 horas 800 mg (3,8 mmol) de 4-(4-amino-2-
fluorofenil)-3-morfolinona y 700 mg (3,22 mmol) de 5-cloro-
N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida. Se evaporó a
vacío, se separaron por filtración con succión los
20 cristales precipitados tras tratamiento con acetato de
etilo y por cromatografía de las aguas madres se obtuvieron
276 mg (17% del teórico) del compuesto buscado.

R_f(acetato de etilo): 0,25.

Ejemplo 62

25 **(N-(3-Anilino-2-hidroxi-
propil)-5-cloro-2-**

ti fencarboxamida

Partiendo de anilina:

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

5 HPLC(Método 3): tr(%) = 3,79(100).

Ejemplo 63

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

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

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,58(100).

Ejemplo 64

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

15 Partiendo de N-(4-aminofenil)-N-ciclopropilacetamida:

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,77(100).

Ejemplo 65

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

Partiendo de N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida:

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

HPLC(Método 4): tr = 3,31 min.

Ejemplo 66

25 **5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-**

il) fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (Bouchet y col.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 449:

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

5 HPLC(Método 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 67

**1-{4-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino)-2-hidroxi-
propil]amino]fenil}-L-prolinato de terc-butilo**

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

10 HPLC(Método 4): tr = 3,40 min.

Ejemplo 68

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

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

15 HPLC(Método 4): tr = 2,39 min.

Ejemplo 69

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

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

20 HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 70

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

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

25 HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 71

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

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

5 HPLC(Método 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 72

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

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

10 HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 73

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

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

15 HPLC(Método 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 74

1-{4-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil) carbonil] amino}-2-hidroxipropil) amino] fenil}-2-piperidincarboxilato de etilo

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

20 HPLC(Método 4): tr = 3,02 min.

Ejemplo 75

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

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

25 HPLC(Método 4): tr = 2,48 min.

38.7

Ejemplo 76

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-([4-(2-metilhexahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil]amino)propil)-2-tiofencarboxamida

- 5 EM(ESI): m/z(%) = 437 (M+H, 100);
HPLC(Método 5): tr = 1,74 min.

Ejemplo 77

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-([4-(1-pirrolodinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino)propil)-2-tiofencarboxamida

- 10 EM(ESI): m/z(%) = 448 (M+H, 100);
HPLC(Método 4): tr = 3,30 min.

Ejemplo 78

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-([4-(2-oxo-1-pirrolodinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino)propil)-2-tiofencarboxamida

- 15 EM(ESI): m/z(%) = 462 (M+H, 100);
HPLC(Método 4): tr = 3,50 min.

Ejemplo 79

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

- 20 EM(ESI): m/z(%) = 444 (M+H, 100);
HPLC(Método 4): tr = 3,26 min.

Ejemplo 80

- 25 5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-([4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino)propil)-2-tiofencarboxamida

248

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

HPLC(Método 4): tr = 3,37 min.

Ejemplo 81

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 82

10 5-Cloro-N-(3-([3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino)-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 3,10 min.

Ejemplo 83

15 5-Cloro-N-(3-([3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]amino)-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 84

20 5-Cloro-N-(3-([3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino)-2-hidroxi-2-propil)-2-tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 3,39 min.

25 Ejemplo 85

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

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

5 HPLC(Método 4): $tr = 2,84$ min.

Ejemplo 86

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

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

10 HPLC(Método 4): $tr = 2,32$ min.

Ejemplo 87

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-([3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]amino)propil)-2-tiofencarboxamida

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

15 HPLC(Método 4): $tr = 2,32$ min.

Ejemplo 88

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

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

20 HPLC(Método 4): $tr = 2,46$ min.

Ejemplo 89

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

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

25 HPLC(Método 4): $tr = 2,45$ min.

Ejemplo 90

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 91

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

10 tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 3,48 min.

Ejemplo 91 a

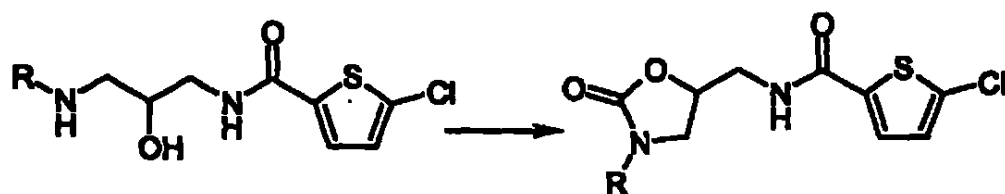
5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-([4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil]amino)propil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(4-amino-bencil)-3-morfolinona (Surrey y col.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):

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

HPLC(Método 4): tr = 2,66 min.

20 Método general para la síntesis de derivados de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida 3-substituidos a partir de derivados de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida substituidos



5 A una solución del derivado substituido de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (1,0 eq.) en THF absoluto (aprox. 0,1 mol/l) se le añade a temperatura ambiente carbodiimidazol (1,2 a 1,8 eq.) o un equivalente de fosgeno semejante. La mezcla se agita a temperatura ambiente o dado el caso a temperatura elevada (de hasta 10 70°C) durante 2 a 18 h, antes de concentrarla a vacío. El producto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano-metanol o mezclas ciclohexano-acetato de etilo).

15 De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 27

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

EM(DCI, NH₄): m/z(%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

20 HPLC(Método 1): tr(%) = 4,33 min(100).

Ejemplo 28

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

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

25 HPLC(Método 2): tr(%) = 4,13 min(100).

392¹³⁸⁸

Ejemplo 29

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

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

5 HPLC(Método 4): tr = 4,12 min.

Ejemplo 30

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

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

10 HPLC(Método 4): tr = 4,17 min.

Ejemplo 92

4-[5-([5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]bencilcarbamato de terc-butilo

Partiendo del Ejemplo 58:

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,51 (98,5).

Ejemplo 93

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

20 Partiendo del Ejemplo 59:

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

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,41 (100).

Ejemplo 94

25 **2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-**

393

oxazolidin-5-il}metilcarbamato de terc-butilo

Partiendo del Ejemplo 60:

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

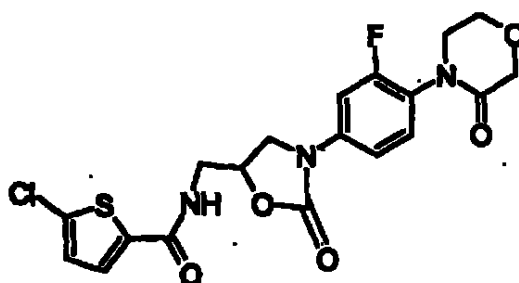
HPLC(Método 3): tr(%) = 3,97 (100).

5

Ejemplo 95

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

10



Se calentaron a reflujo durante 5 horas en 20 ml de
15 dioxano 260 mg (0,608 mmol) de 5-cloro-N-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 61), 197 mg (1,22 mmol) de carbinilimidazol y 7 mg de dimetilaminopiridina. A continuación se añadieron 20 ml de acetonitrilo y se agitó
20 en un horno de microondas en un recipiente cerrado durante 30 minutos a 180°C. La solución se evaporó en rotavapor y se cromatografió en una columna de RP-HPLC. Se obtuvieron 53 mg (19% del teórico) del compuesto buscado.

RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,6-3,7 (m, 4H), 3,85 (dd,
25 1H), 3,95 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,85 (m, 1H),

352
394

4,18 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, tiofeno), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, CONH).

Ejemplo 96

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

Partiendo del Ejemplo 62:

EM(ESI): m/z(%) = 359 ([M+Na]⁺, 71), 337 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

10 HPLC(Método 3): tr(%) = 4,39 (100).

CI₅₀: 2 µM

Ejemplo 97

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

15 Partiendo del Ejemplo 63:

EM(ESI): m/z(%) = 458 ([M+Na]⁺, 66), 436 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,89 (100).

CI₅₀: 1,4 µM

20 **Ejemplo 98**

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

Partiendo del Ejemplo 64:

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

352
395

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,05 (100).

CI₅₀: 50 µM

Ejemplo 99

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,66 min.

Ejemplo 100

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

EM(ESI): m/z(%) = 404 (M+H, 30), 445 (M+H+MeCN, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,77 min.

Ejemplo 101

15 **1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-L-prolinato de terc-butilo**

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

HPLC(Método 4): tr = 5,13 min.

Ejemplo 102

20 **1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-4-piperidincarboxamida**

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

HPLC(Método 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 103

25 **1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3-piperidincarboxamida**

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,67$ min.

Ejemplo 104

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

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

HPLC(Método 4): $tr = 3,44$ min.

Ejemplo 105

10 **1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-
oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-L-prolinamida**

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

HPLC(Método 4): $tr = 3,54$ min.

Ejemplo 106

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

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

HPLC(Método 5): $tr = 2,53$ min.

20 **Ejemplo 107**

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

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

25 HPLC(Método 5): $tr = 2,32$ min.

385
397**Ejemplo 108**

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

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

HPLC(Método 5): tr = 4,35 min.

Ejemplo 109

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,98 min.

Ejemplo 110

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

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

HPLC(Método 4): tr = 4,63 min.

Ejemplo 111

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,56 min.

25 **Ejemplo 112**

396
398

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

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

5 HPLC(Método 4): tr = 3,64 min.

Ejemplo 113

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

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

10 HPLC(Método 4): tr = 3,41 min.

Ejemplo 114

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 115

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,23 min.

Ejemplo 116

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

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

35
399

HPLC(Método 4): tr = 3,27 min.

Ejemplo 117

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,72 min.

Ejemplo 118

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,49 min.

Ejemplo 119

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

15 tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 120

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,07 min.

Ejemplo 121

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

25

358
400

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

HPLC(Método 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 122

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,52 min.

Ejemplo 123

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

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

HPLC(Método 6): tr = 3,16 min.

Ejemplo 124

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,59 min.

Ejemplo 125

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

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

HPLC(Método 4): tr = 3,63 min.

25 **Ejemplo 125 a**

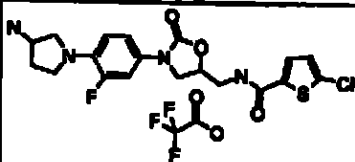
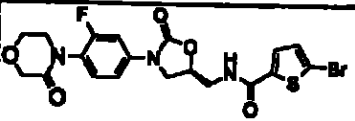
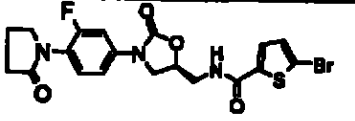
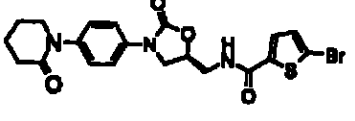
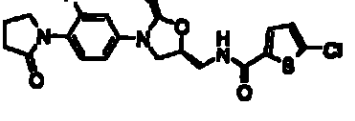
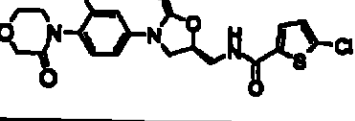
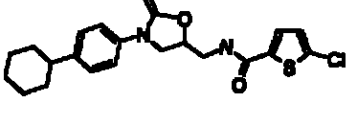
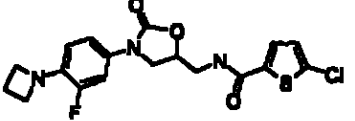
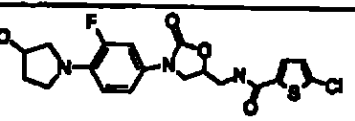
351
401

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

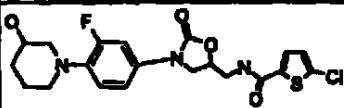
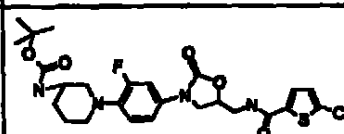
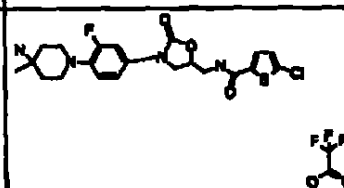
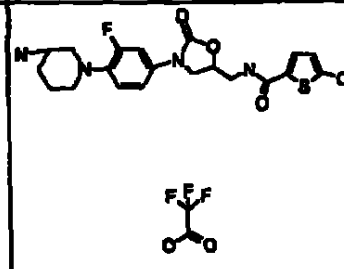
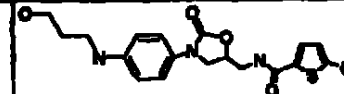
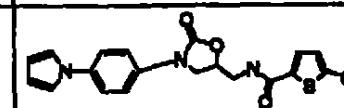
EM(ESI): m/z(%) = 450 (M+H, 100);

5 HPLC(Método 4): tr = 3,25 min.

A través de la ruta de la apertura epoxídica con una amina y subsiguiente ciclación a la correspondiente oxazolidinona se prepararon además los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
126		229D	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

261
403

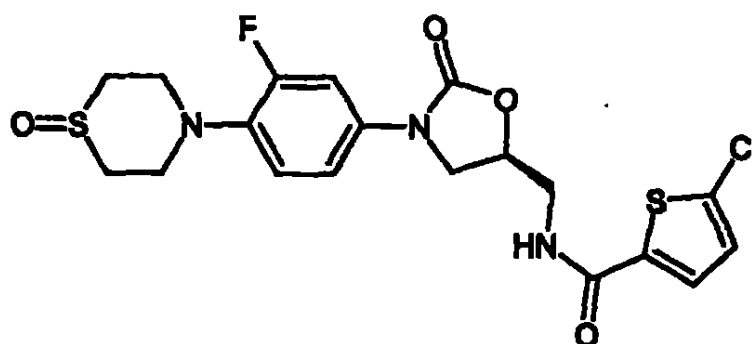
Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	Cl ₅₀ [μM]
134	 a partir de 1-(4-amino-fenil)-piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J. Amer. Chem. Soc 1960; 82, 1988).	207	0,48
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Los siguientes Ejemplos 14 a 16 son ejemplos de realización para el paso de oxidación facultativo del procedimiento, es decir que dado el caso se realiza.

Ejemplo 14

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

10



- 15 Se añadió 5-cloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) del Ejemplo 3 en metanol (0,77 ml) a 0°C a una solución de peryodato sódico (0,05 g, 0,23 mmol) en agua (0,54 ml) y se agitó durante 3
- 20 h a 0°C. A continuación se añadió 1 ml de DMF y se agitó durante 8 h a TA. Tras añadir otros 50 mg de peryodato sódico se agitó todavía durante la noche a TA. A continuación se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y se separó el producto insoluble por filtración
- 25 con succión. Tras lavar con agua y secar se obtuvieron 60

mg (58% del teórico) de cristales.

P.f.: 257°C;

R_f (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,54
(reactante = 0,46);

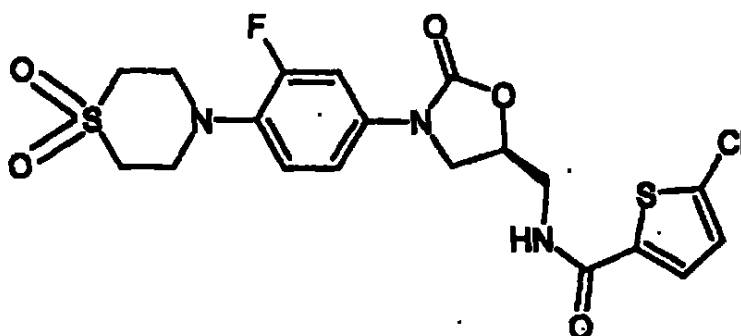
5 Valor CI_{50} = 1,1 μ M;

EM(DCI) 489(M+NH₄), patrón de Cl.

Ejemplo 15

Síntesis de 5-cloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-diox -
1[lambda]⁶,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-
10 oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida

15



Se mezcló 5-cloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-
tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-
20 tiofencarboxamida del Ejemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) en 3,32
ml de una mezcla de 1 parte de agua y 3 partes de acetona
con 80 mg (0,66 mmol) de N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) y
0,1 ml de una solución al 2,5% de tetróxido de osmio en 2-
metil-2-propanol. Se agitó durante la noche a temperatura
25 ambiente y se añadieron todavía 40 mg de NMO. Después de

esto se agitó otra noche, se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. A partir de la fase orgánica se obtuvieron tras secado y evaporación 23 mg y a partir de la fase acuosa tras separar por filtración con succión los sólidos insolubles 19 mg (en total 39% del teórico) del compuesto buscado.

P.f.: 238°C;

$R_f(\text{tolueno/acetato de etilo } 1:1) = 0,14$ (reactante = 0,46);

Valor $CI_{50} = 210 \mu\text{M}$;

EM(DCI) 505(M+NH₄), patrón de Cl.

Ejemplo 16

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

Se obtuvo por tratamiento de 5-cloro-N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida del Ejemplo 1 con sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico.

EM(ESI): 456 (M+H, 21%, patrón de Cl), 439 (100%).

Los siguientes Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147 se refieren al paso facultativo de amidinación del procedimiento, es decir que dado el caso se realiza.

Método general para la síntesis de amidinas y derivados de amidinas a partir de derivados de 5-cloro-N-

**[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida
cianometilfenilsubstituidos**

El respectivo derivado de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida cianometilfenil-
5 substituido (1,0 eq.) se agita junto con trietilamina (8,0 eq.) durante uno a dos días a TA en una solución saturada de sulfuro de hidrógeno en piridina (aprox. 0,05-0,1 mol/l). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (EtOAc) y se lava con ácido clorhídrico 2 N. La fase
10 orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y se evapora a vacío.

El producto bruto se disuelve en acetona (0,01-0,1 mol/l) y se mezcla con yoduro de metilo (40 eq.). La mezcla de reacción se agita de 2 a 5 h a temperatura ambiente (TA) y entonces se concentra a vacío.

15 El residuo se disuelve en metanol (0,01-0,1 mol/l) y para la síntesis de las amidinas no substituidas se mezcla con acetato amónico (3 eq.) y cloruro amónico (2 eq.). Para la síntesis de los derivados de amidina substituidos se adicionan aminas primarias o secundarias (1,5 eq.) y ácido
20 acético (2 eq.) a la solución metanólica. Tras 5-30 h se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice RP8 (agua/acetonitrilo 9/1-1/1 + 0,1% de ácido trifluoroacético).

25 De modo análogo se prepararon:

366
408-**Ejemplo 31:**

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

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

5 HPLC(Método 4): tr = 2,63 min.

Ejemplo 32:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,61 min.

Ejemplo 33:

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,70 min.

Ejemplo 34:

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

20

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

HPLC(Método 4): tr = 2,82 min.

Ejemplo 35:

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

25

362
409

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,60$ min.

Ejemplo 140

5 **5-Cloro-N-((3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida**

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,65$ min.

Ejemplo 141

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

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,65$ min.

Ejemplo 142

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

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,83$ min.

Ejemplo 143

20 **5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida**

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

HPLC(Método 4): $tr = 2,76$ min.

25 **Ejemplo 144**

259
410

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

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

5 HPLC(Método 4): tr = 2,89 min.

Ejemplo 145

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,79 min.

Ejemplo 146

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

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

HPLC(Método 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 147

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

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

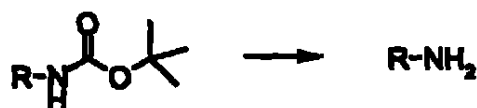
HPLC(Método 4): tr = 2,84 min.

Los siguientes Ejemplos 148 a 151 se refieren a la eliminación de los grupos protectores de amino BOC:

25 **Método general para la eliminación de grupos**

369
411

protectores BOC (terc-butiloxycarbonilo):



5 A una solución enfriada con hielo de un compuesto protegido con terc-butoxicarbonilo (Boc) en cloroformo o diclorometano (aprox. 0,1 a 0,3 mol/l) se le añade gota a gota ácido trifluoroacético acuoso (TFA, aprox. al 90%). Tras aprox. 50 min se retira el baño de hielo y la mezcla
10 se agita durante aprox. 2-3 h a temperatura ambiente antes de concentrar la solución y secarla a alto vacío. El residuo se suspende en diclorometano o en diclorometano/metanol y se lava con solución saturada de
15 orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre un poco de sulfato magnésico y se concentra. Dado el caso se procede a una purificación por cristalización en éter o mezclas éter/diclorometano.

De modo análogo a partir de los correspondientes
20 precursores protegidos con Boc se prepararon:

Ejemplo 148

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

A partir del Ejemplo 92:

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

370
412

HPLC(Método 1): $tr(\%) = 3,68(98)$.

CI_{50} : 2,2 μM

Ejemplo 149

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

5 5-cloro-2-tiofencarboxamida

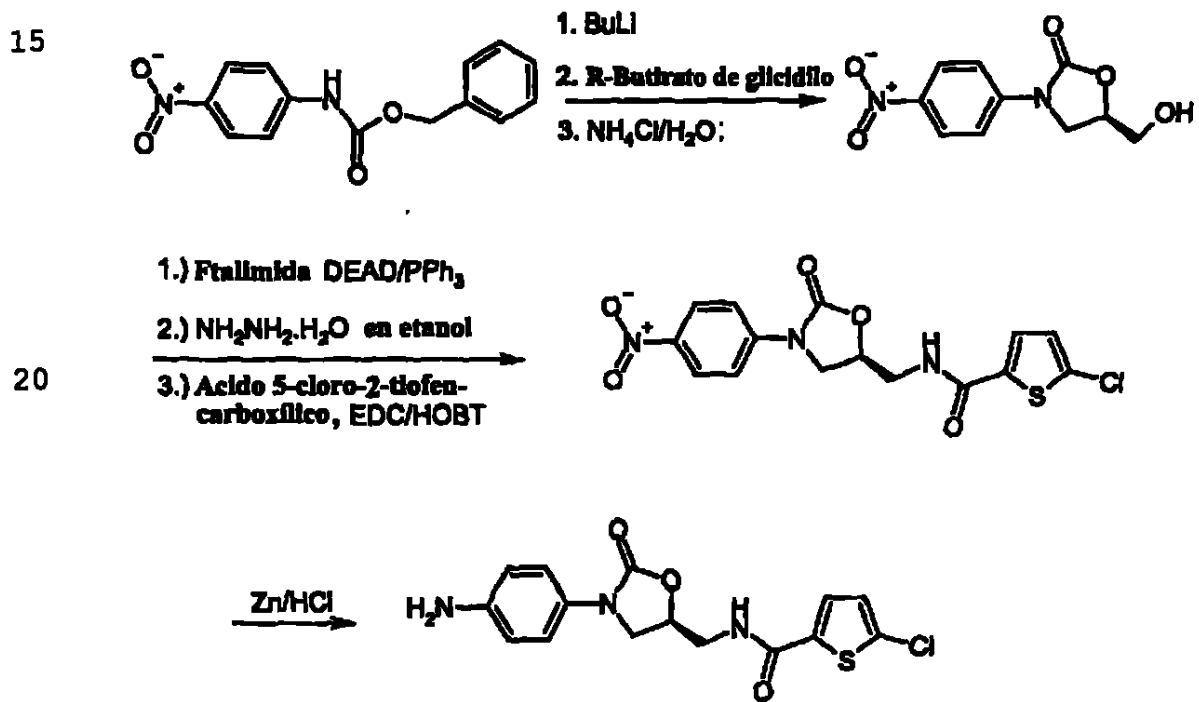
A partir del Ejemplo 93:

EM(ESI): $m/z(\%) = 352 (M+H, 25)$;

HPLC(Método 1): $tr(\%) = 3,50(100)$.

CI_{50} : 2 μM

- 10 Una síntesis alternativa de enantiómero puro de este compuesto se representa en el siguiente esquema (véase también Delalande S.A., DE 2836305, 1979; Chem. Abstr. 90, 186926):



371
413

Ejemplo 150

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

A partir del Ejemplo 152:

- 5 EM(ESI): m/z(%) = 408 (100);
HPLC(Método 3): tr(%) = 3,56(97).
CI₅₀: 2 µM

Ejemplo 151

- 10 **5-(Aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona**

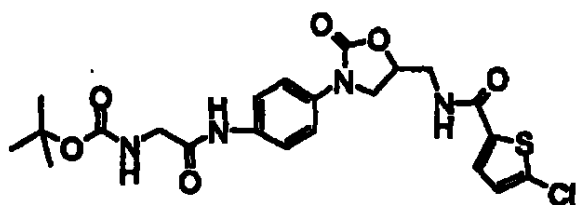
A partir del Ejemplo 60:

- EM(ESI): m/z(%) = 276 (M+H, 100);
HPLC(Método 3): tr(%) = 2,99(100).
CI₅₀: 2 µM
- 15 Los siguientes Ejemplos 152 a 166 se refieren a la formación de derivados de los grupos amino de oxazolidinonas substituidas con anilina o bencilamina con distintos reactivos:

Ejemplo 152

- 20 **5-Cloro-N-({3-[4-(N-terc-butiloxicarbonil-glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida**

372
414



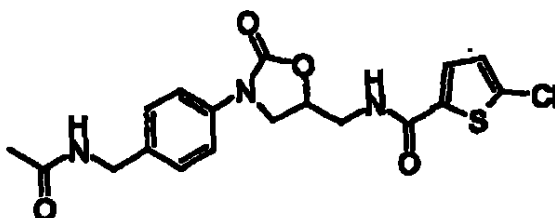
5 A una solución de 751 mg (4,3 mmol) de Boc-glicina,
870 mg (6,4 mmol) de HOBT (1-hidroxi-1H-benzotriazol x
H₂O), 1790 mg (4,7 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de O-
(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y 1,41 ml
(12,9 mmol) de N-metilmorfolina en 15 ml de DMF/CH₂Cl₂
10 (1:1) se le añadieron a 0°C 754 mg (2,1 mmol) de N-[[3-(4-
aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-
tiofencarboxamida (del Ejemplo 149). La mezcla se agitó
durante la noche a temperatura ambiente antes de diluirla
con agua. El sólido precipitado se separó por filtración y
15 se secó. Rendimiento: 894 mg (79,7% del teórico);

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,17(97).

Ejemplo 153

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



A una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de N-([3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 148) en 1,5 ml de THF absoluto y 1,0 ml de diclorometano absoluto se le añadieron 0,02 ml de piridina absoluta a 0°C con anhídrido acético (0,015 ml, 0,164 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de éter y cristalización se obtuvo el producto. Rendimiento: 30 mg (87% del teórico),

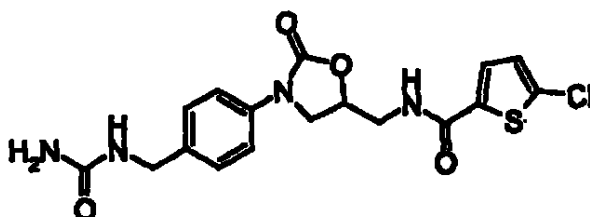
10 EM(ESI): m/z(%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,78(97).

CI₅₀: 0,6 µM

Ejemplo 154

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



20

A una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de N-([3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 148) en 1,0 ml de diclorometano se le añadieron gota a gota a temperatura ambiente 0,19 ml (0,82 mmol) de trimetilsililisocianato. Se

25

agitó durante la noche antes de añadir éter y se obtuvo el producto por filtración. Rendimiento: 21,1 mg (52% del teórico),

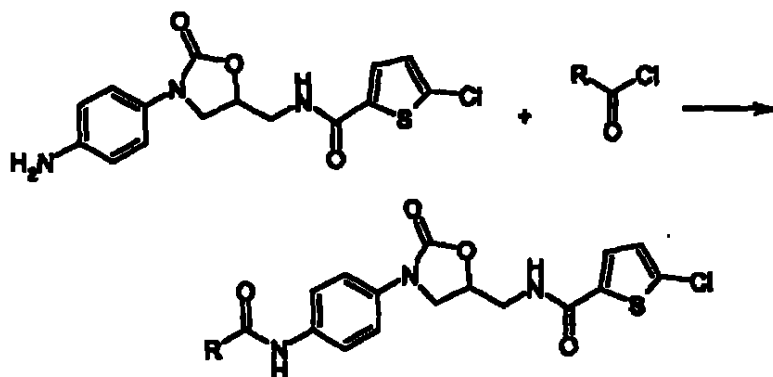
EM(ESI): $m/z(\%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);$

5 HPLC(Método 1): $tr(\%) = 3,67(83).$

CI₅₀: 1,3 μ M

Método general para la acilación de N-([3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida con cloruros de ácidos carboxílicos

10



15

Bajo atmósfera de argón se añade gota a gota al correspondiente cloruro de ácido (2,5 eq.) una solución aprox. 0,1 molar de N-([3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149) (1,0 eq.) en diclorometano absoluto/piridina (19:1). La mezcla se agita durante la noche antes de añadirle aprox. 5 eq. de PS-Trisamine (Argonaut Technologies) y 2 ml de diclorometano absoluto. Tras 1 h de
25 agitación suave se filtra y el filtrado se concentra. Dado

375
417

el caso se procede a una purificación de los productos por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 155

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,25(100).

CI₅₀: 1,2 µM

10 **Ejemplo 156**

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

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

15 EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,87(100).

CI₅₀: 1,3 µM

Ejemplo 157

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

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

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,39(100).

CI₅₀: 0,73 µM

Ejemplo 158

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

25

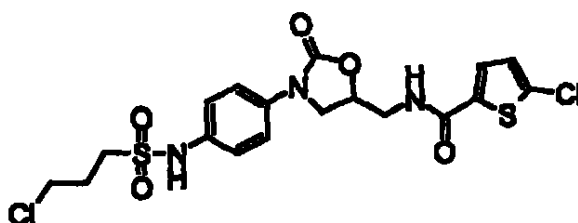
326
418**isoxazolcarboxamida**

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

CI₅₀: 0,46 µM**Ejemplo 159**

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

10



A una solución enfriada con hielo de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloruro del ácido 3-cloro-1-propanosulfónico y
 15 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina en 3,5 ml de diclorometano absoluto se le añadieron 35 mg (0,1 mmol) de N-([3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149). Después de 30 min se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante
 20 la noche a temperatura ambiente antes de añadirle 150 mg (aprox. 5,5 eq.) de PS-Trisamine (Argonaut Technologies) y 0,5 ml de diclorometano. La suspensión se agitó suavemente durante 2 h, se filtró (la resina se lavó después con diclorometano/metanol) y el filtrado se concentró. El
 25 producto se purificó por RP-HPLC preparativa. Rendimiento:

371
419

19,6 mg (40% del teórico),

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

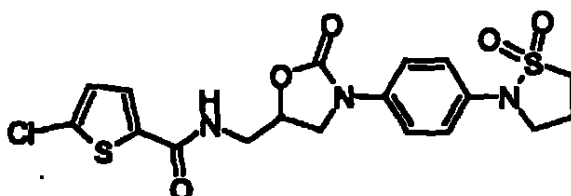
EM-LC(Método 5): $tr(\%) = 3,82(91)$;

CI₅₀: 1,7 μ M

5 **Ejemplo 160**

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

10



Se calentó una mezcla de 13,5 g (0,027 mmol) de 5-
15 cloro-N-{{3-(4-{{(3-cloropropil)sulfonil}-amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 159) y 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato potásico en 0,2 ml de DMF a 100°C durante dos horas. Tras enfriarse se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase
20 orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimiento: 1,8 mg (14,4% del teórico),

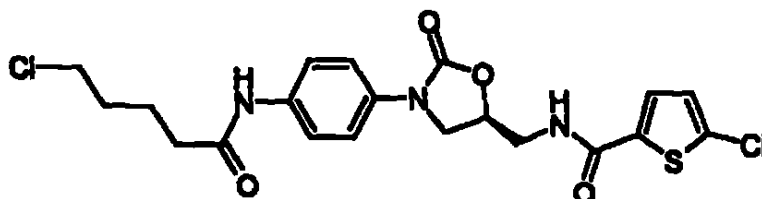
EM(ESI): $m/z(\%) = 456$ (M+H, 15), 412 (100);

25 EM-LC(Método 4): $tr(\%) = 3,81(90)$.

CI₅₀: 0,14 µM

Ejemplo 161

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



10

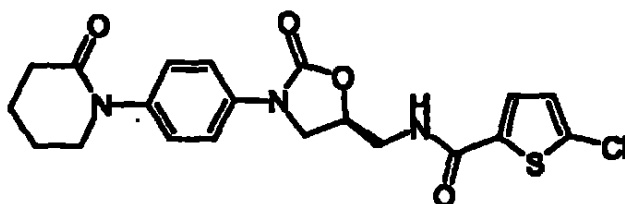
Se disolvieron 0,5 g (1,29 mmol) de N-[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149) en 27 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,2 g (1,29 mmol) de cloruro del ácido 5-clorovaleriánico así como 0,395 ml (2,83 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se cromatografió en gel de sílice con un gradiente de tolueno/acetato de etilo = 1:1 --> acetato de etilo. Se obtuvieron 315 mg (52% del teórico) de un sólido.

20

Ejemplo 162

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

25



5 Se añadieron en condiciones inertes a 5 ml de DMSO 30 mg de NaH al 60% en aceite de parafina y se calentaron durante 30 min a 75°C hasta la finalización del desprendimiento de gases. A continuación se añadió gota a gota una solución de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-N-
 10 [((5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)métil]-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 161) en 5 ml de cloruro de metileno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción y la mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con
 15 acetato de etilo. La fase orgánica evaporada se cromatografió en una columna de RP-8 y se eluyó con acetonitrilo/agua. Se obtuvieron 20 mg (7,5% del teórico) del compuesto buscado.

P.f.: 205°C;

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

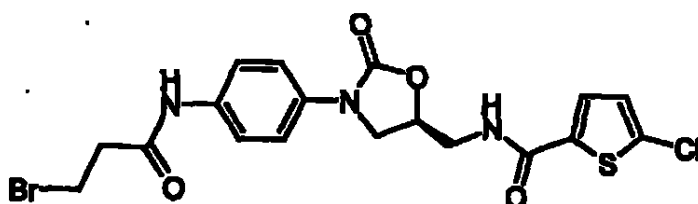
CI₅₀: 2,8 nM

25 Ejemplo 163

380
422

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

5

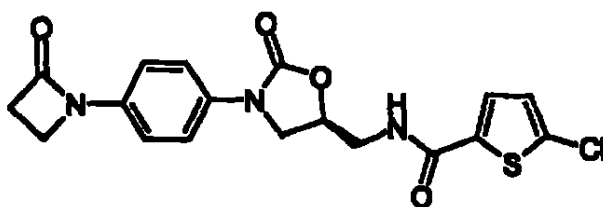


Se obtuvo de modo análogo al del Ejemplo 149.

Ejemplo 164

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

15



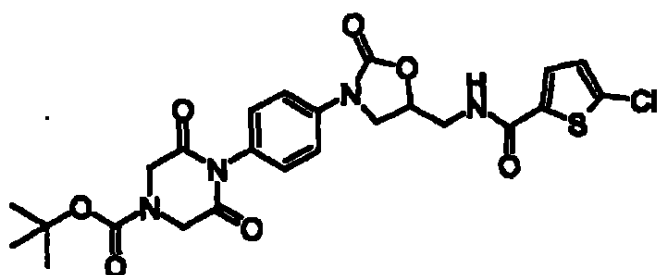
Se obtuvo de modo análogo por ciclación del compuesto de bromopropionilo de cadena abierta del Ejemplo 163 mediante NaH/DMSO.

20 EM(ESI): m/z (%) = 406 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl

CI₅₀: 380 nM

Ejemplo 165

25 4-{4-[5-([(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino)metil]-2-
oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dioxo-1-
piperazincarboxilato de terc-butilo



5

A una solución de 199 mg (0,85 mmol) de ácido Boc-
iminodiacético, 300 mg (2,2 mmol) de HOBt, 0,66 ml (6 mmol)
de N-metilmorfolina y 647 mg (1,7 mmol) de HBTU se le
añadieron 300 mg (0,85 mmol) de N-[[3-(4-aminofenil)-2-oxo-
10 1,3-oxazolidin-5-il]-metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida en
6 ml de una mezcla de DMF y diclorometano (1:1). La mezcla
se agitó durante la noche antes de diluir con diclorometano
con agua y lavar después con solución saturada de cloruro
amónico, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico,
15 agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase
orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El
producto bruto se purificó por cromatografía en gel de
sílice (diclorometano/metanol 98:2). Rendimiento: 134 mg
(29% del teórico);

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

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,39(90).

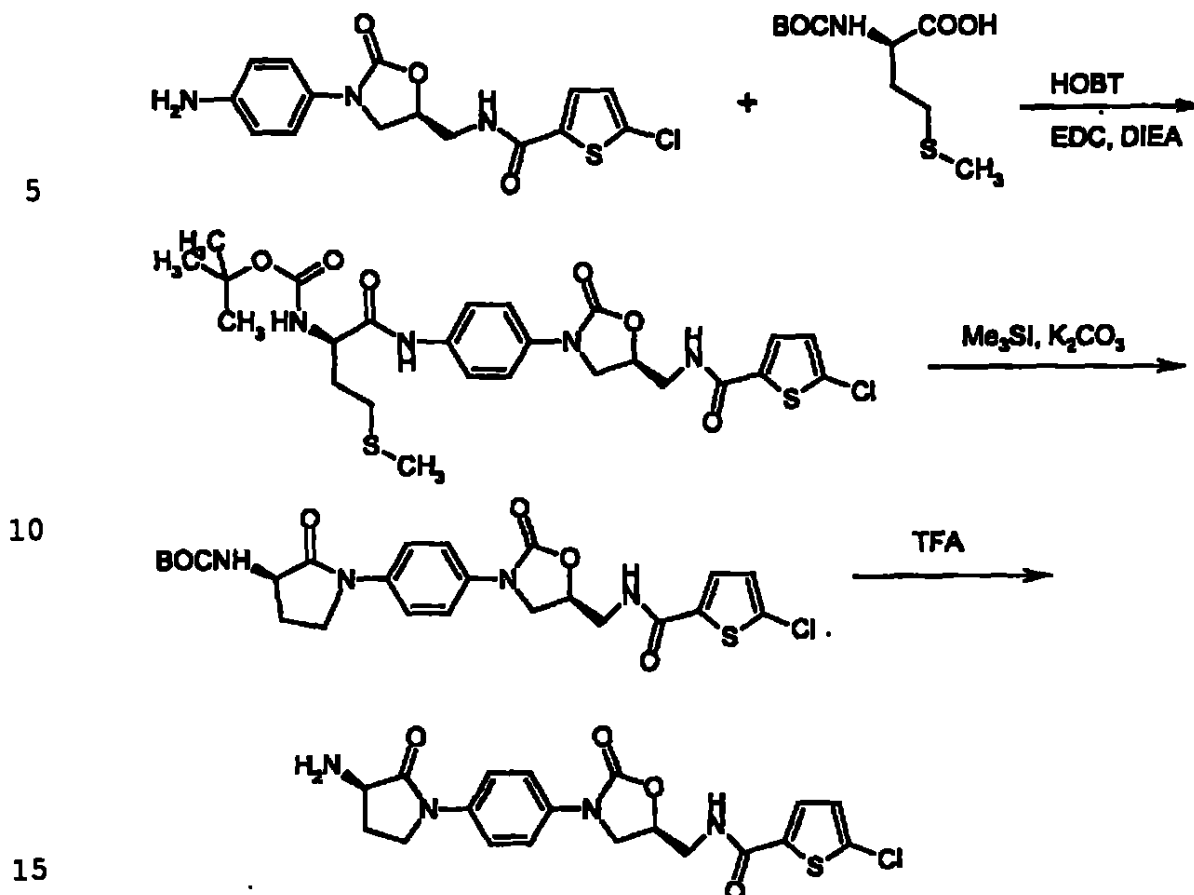
CI₅₀: 2 µM

Ejemplo 166

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

302
424

cloro-2-ti fencarboxamida, trifluoroacetato



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

20 Se disolvieron en 35 ml de DMF 429 mg (1,72 mmol) de N-BOC-D-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de N-([(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida y 527 mg (3,44 mmol) de HOBT-hidrato, se mezclaron con 660 mg (3,441 mmol) de clorhidrato de EDCI y

25 a continuación gota a gota con 689 mg (5,334 mmol) de N-

387
425

etil-diisopropilamina. Se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La suspensión obtenida se filtró con succión y el residuo se lavó con DMF. Los filtrados reunidos se mezclaron con un poco de gel de sílice, se
 5 evaporaron a vacío y se cromatografiaron en gel de sílice con un gradiente de tolueno --> T10AE7. Se obtuvieron 170 mg (17% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión de 183°C.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{tolueno/acetato de etilo} = 1:1): 0,2$

10 RMN-¹H (300 MHz, d₆-DMSO): $\delta = 1,4$ (s, 1H, BOC), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H, SMe), 2,4-2,5 (m, 2H, parcialmente oculto por el DMSO), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,42 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,6 (d, parte de un sistema
 15 AB, 2H), 7,7 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, CH₂NHCO), 9,93 (sa, 1H, NH).

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

20 Se disolvieron en 2 ml de DMSO 170 mg (0,292 mmol) de N2-(terc-butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-D-metioninamida y se mezclaron con 178,5 mg (0,875 mmol) de yoduro de trimetilsulfonio así como 60,4 mg
 25 (0,437 mmol) de carbonato potásico y se agitó durante 3,5

389
426

horas a 80°C. A continuación se evaporó a alto vacío y el residuo se lavó con etanol. Quedaron 99 mg del compuesto buscado.

RMN-¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-
5 2,05 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 7,15 (1H, tiofeno), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s ancho, 1H).

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

Se suspendieron en 4 ml de cloruro de metileno 97 mg (0,181 mmol) de (3R)-1-{4-[(5S)-5-[[[5-cloro-2-tienil]carbonil]amino}metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo, se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se evaporó a vacío y se purificó por RP-HPLC (gradiente de
15 acetónitrilo/agua/0,1% de TFA). Tras evaporar la fracción correspondiente se obtuvieron 29 mg (37% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión de 241°C (desc.).
20

R_f(SiO₂, EtOH/TEA = 17:1): 0,19.

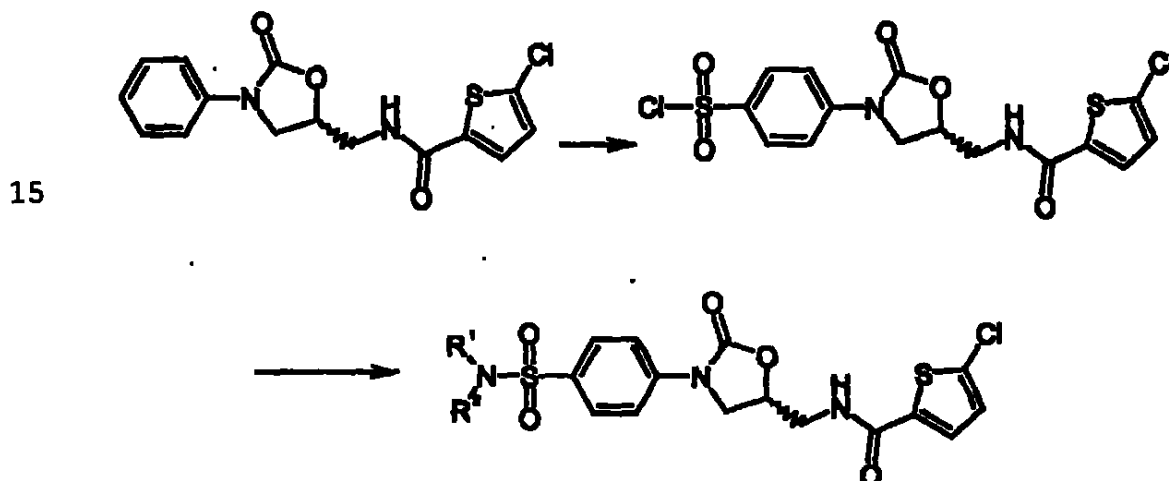
RMN-¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,92-2,2 (m, 1H), 2,4-
25 2,55 (m, 1H, parcialmente oculto por el pico del DMSO),

355
42A

3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H),
4,75-4,9 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,58 (d, parte de un
sistema AB, 2H), 7,7 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,68
(d, 1H, tiofeno), 8,4 (s ancho, 3H, NH3), 8,9 (t, 1H,
5 NHCO).

Los siguientes Ejemplos 167 a 170 se refieren a la
introducción de grupos sulfonamida en oxazolidinonas
substituidas con fenilo:

Método general para la síntesis de sulfonamidas
10 substituidas a partir de 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-
oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se añade a ácido clorosulfónico (12 eq.) bajo argón a
5°C 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-
2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 96). La mezcla de reacción
se agita a temperatura ambiente durante 2 h y a
25 continuación se vierte sobre agua con hielo. El precipitado

386
428

que se forma se filtra, se lava con agua y se seca.

A continuación se disuelve en tetrahidrofurano (0,1 mol/l) bajo argón a temperatura ambiente y se mezcla con la correspondiente amina (3 eq.), trietilamina (1,1 eq.) y
5 dimetilaminopiridina (0,1 eq.). La mezcla de reacción se agita 1-2 h y seguidamente se concentra a vacío. El producto deseado se purifica por cromatografía de resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol).

De modo análogo se prepararon:

10 Ejemplo 167

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

EM(ESI): m/z(%) = 492 ([M+Na]⁺, 100), 470 ([M+H]⁺,
68), patrón de Cl;

15 HPLC(Método 3): tr(%) = 4,34(100).

CI₅₀: 0,5 µM

Ejemplo 168

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

EM(ESI): m/z(%) = 499 ([M+H]⁺, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 2): tr(%) = 3,3(100).

Ejemplo 169

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

387
429

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

HPLC(Método 2): $tr(\%) = 4,4(100)$.

Ejemplo 170

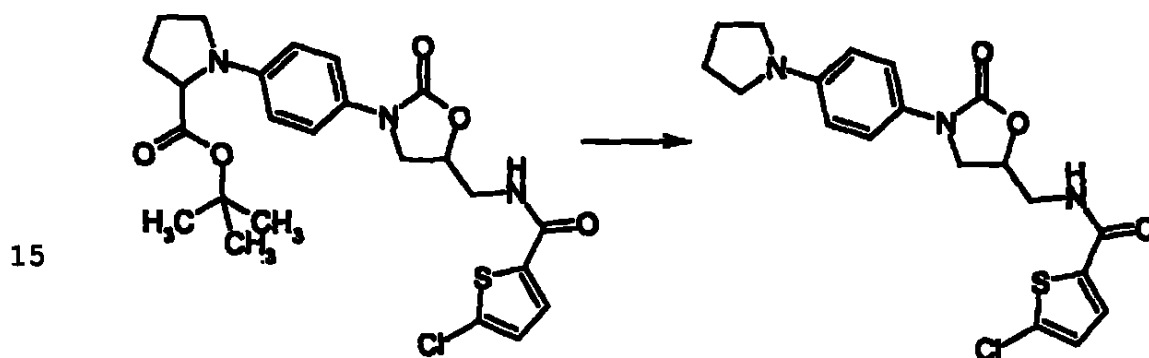
5 **5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]-**
fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

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

HPLC(Método 3): $tr(\%) = 3,9(100)$.

Ejemplo 171

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



Se disolvieron en 6 ml de diclorometano y 9 ml de
ácido trifluoroacético 780 mg (1,54 mmol) de 1-{4-[5-({[(5-
20 cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-
3-il]fenil}prolinato de terc-butilo y la mezcla se agitó
durante dos días a 40°C. Entonces se concentró la mezcla de
reacción y se agitó con éter y solución 2N de sosa
caústica. La fase acuosa se concentró y se agitó con éter y
25 ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica de esta extracción

283
430

se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se cromatografió en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{sol. ac. conc. de NH}_3 = 100/1/0,1$ a $20/1/0,1$).

Se obtuvieron 280 mg (40% del teórico) del producto.

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

HPLC(Método 4): $t_r = 3,81$ min.

Parámetros de HPLC y parámetros de EM-LC de los datos de HPLC y EM-LC indicados en los ejemplos precedentes (la unidad del tiempo de retención (t_r) es el minuto):

10 [1] Columna: Kromasil C-18, Temperatura L-R: 30°C , Flujo = $0,75 \text{ mlmin}^{-1}$, Eluyente: A = HClO_4 0,01 M, B = CH_3CN , Gradiente: $\rightarrow 0,5 \text{ min } 98\%A \rightarrow 4,5 \text{ min } 10\%A \rightarrow 6,5 \text{ min } 10\%A$

[2] Columna: Kromasil C-18 60*2, Temperatura L-R: 30°C , Flujo = $0,75 \text{ mlmin}^{-1}$, Eluyente: A = H_3PO_4 0,01 M, B = CH_3CN , Gradiente: $\rightarrow 0,5 \text{ min } 90\%A \rightarrow 4,5 \text{ min } 10\%A \rightarrow 6,5 \text{ min } 10\%A$

[3] Columna: Kromasil C-18 60*2, Temperatura L-R: 30°C , Flujo = $0,75 \text{ mlmin}^{-1}$, Eluyente: A = HClO_4 0,005 M, B = CH_3CN , Gradiente: $\rightarrow 0,5 \text{ min } 98\%A \rightarrow 4,5 \text{ min } 10\%A \rightarrow 6,5 \text{ min } 10\%A$

[4] Columna: Symmetry C-18 2,1x150 mm, Estufa de columna: 50°C , Flujo = $0,6 \text{ mlmin}^{-1}$, Eluyente: A = 0,6 g de HCl al 30%/1 de agua, B = CH_3CN , Gradiente: $0,0 \text{ min } 90\%A \rightarrow 4,0 \text{ min } 10\%A \rightarrow 9 \text{ min } 10\%A$

25 [5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

289
431

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m,
Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 mlmin⁻¹, Eluyente A = CH₃CN +
0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido
fórmico, Gradiente: 0,0 min 10%A -> 4 min 90%A -> 6 min
5 90%A

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

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m,
Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 mlmin⁻¹, Eluyente A = CH₃CN +
0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido
10 fórmico, Gradiente: 0,0 min 10%A -> 4 min 90%A -> 6 min
90%A

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

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m,
Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 mlmin⁻¹, Eluyente A = CH₃CN +
15 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido
fórmico, Gradiente: 0,0 min 5%A -> 1 min 5%A -> 5 min 90%A
-> 6 min 90%A

**Método general para la síntesis de oxazolidinonas de
fórmula general B por síntesis soportada en fase sólida**

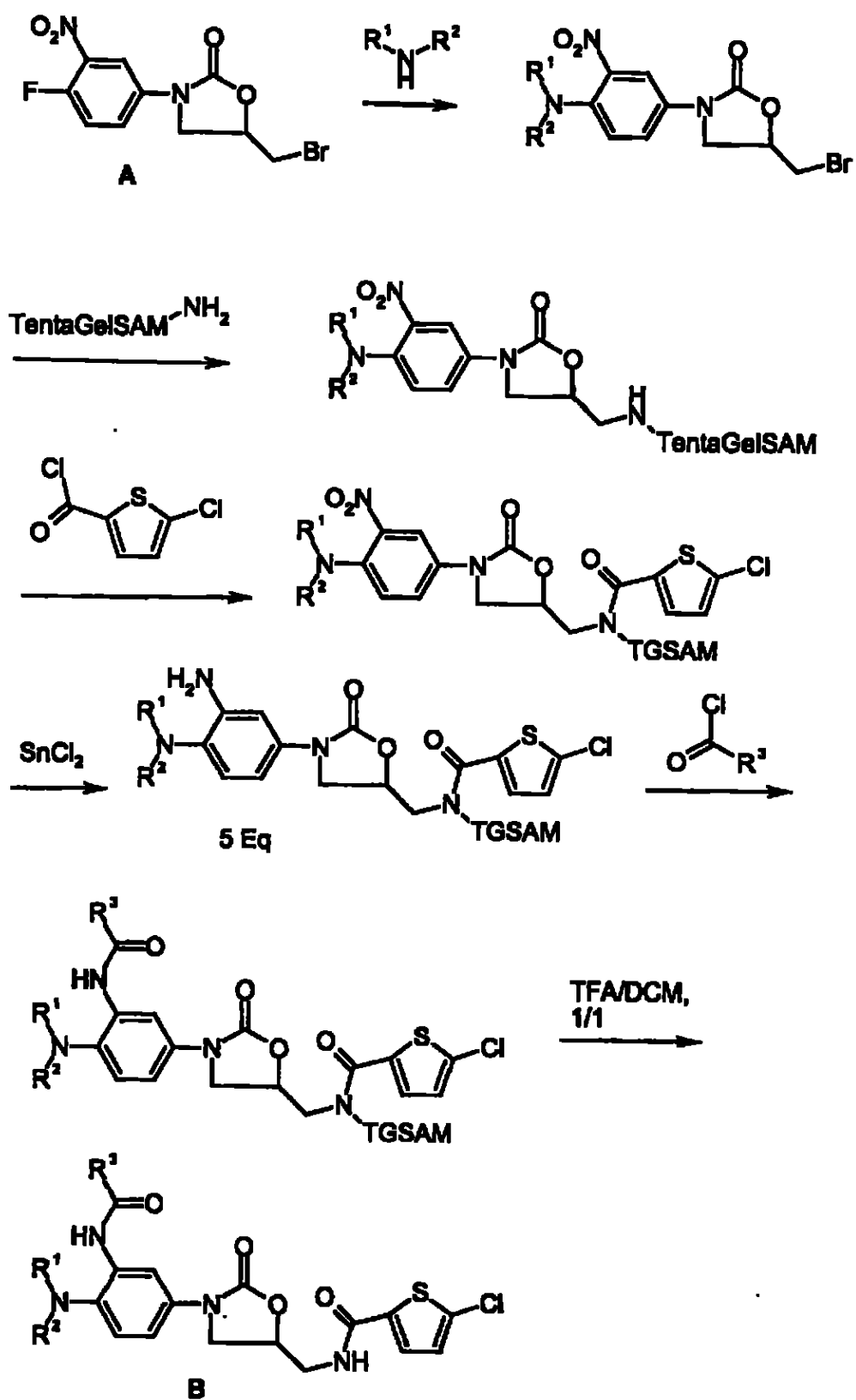
20 Las reacciones con distintos productos fijados a
resinas tienen lugar en una serie de distintos recipientes
de reacción.

Se disuelven en DMSO (70 ml) 5-(bromoetil)-3-(4-
fluoro-3-nitrofenil)1,3-oxazolidin-2-ona A (sintetizada a
25 partir de epibromhidrina y 4-fluoro-3-nitrofenilisocianato

con LiBr/Bu₃PO en xileno análogamente a como en el documento US 4128654, Ej. 2) (1,20 g, 3,75 mmol) y etildiisopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol), se mezclan con una amina secundaria (1,1 eq., componente amina 1) y se
5 dejan reaccionar durante 5 h a 55°C. A esta solución se le añade resina TentaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) y reacciona durante 48 h a 75°C. La resina se filtra, se lava repetidamente con metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) y dietiléter y se seca. La resina
10 (5,00 g) se suspende en diclorometano (80 ml), se mezcla con DIEA (10 eq.) y cloruro del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico [preparado por reacción de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (5 eq.) y 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 eq.) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente
15 durante 15 minutos] y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. La resina obtenida se filtra y se lava repetidamente con MeOH, DCM y dietiléter y se seca. A continuación la resina se suspende en DMF/agua (9:2 v/v, 80 ml), se mezcla con SnCl₂·2H₂O (5 eq.) y se deja reaccionar
20 durante 18 h a temperatura ambiente durante 5 h. La resina nuevamente se lava repetidamente con MeOH, DMF, agua, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. Esta resina se suspende en DCM, se mezcla con DIEA (10 eq.) y a 0°C con un cloruro de ácido (5 eq. de derivado de ácido 1) y se deja reaccionar durante
25 la noche a temperatura ambiente. Los ácidos carboxílicos se

transforman en los correspondientes cloruros de ácido antes de la reacción por reacción con 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 eq. referido al ácido carboxílico) en DCM a temperatura ambiente durante 15 min. La resina se lava repetidamente con DMF, agua, DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. En el caso de utilizarse como derivado de ácido 1 aminoácidos protegidos con Fmoc, el grupo protector Fmoc se elimina en el último paso de reacción por reacción con piperidina/DMF (1/4, v/v) a temperatura ambiente durante 15 minutos y la resina se lava con DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. Los productos se separan a continuación de la fase sólida con ácido trifluoroacético (TFA)/DCM (1/1, v/v), la resina se separa por filtración y las soluciones de reacción se evaporan. Los productos brutos se filtran a través de gel de sílice (DCM/MeOH), 9:1 y se evaporan obteniéndose una serie de productos B.

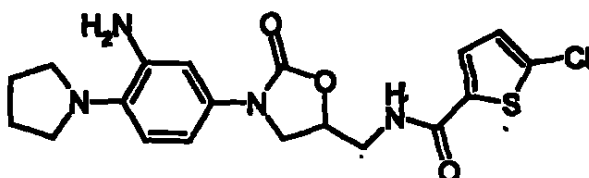
302
434



Compuestos preparados por síntesis soportada en fase sólida:

Ejemplo 172

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



10

Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados B se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado amina 1. La anilina obtenida tras la reducción con 15 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se separó de la fase sólida sin paso posterior de acilación y se concentró. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de NaHCO_3 , se eliminaron las sales de la fase orgánica con NaCl , se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por 20 cromatografía de resolución rápida a vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 3:1-1:2).

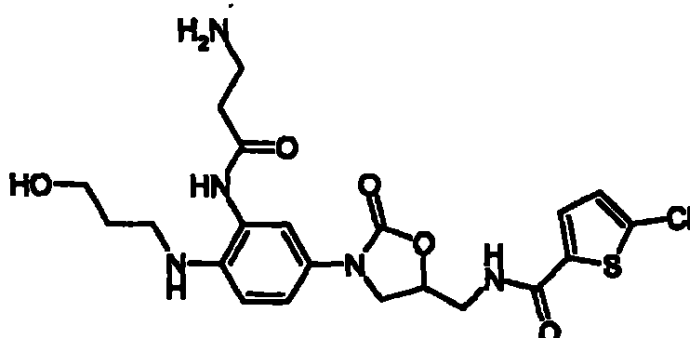
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,95-2,08, a, 4H; 3,15-3,30, a, 4H; 3,65-3,81, m, 2H; 3,89, ddd, 1H; 4,05, dd, 1H; 4,81, dddd, 1H; 6,46, dd, 1H; 6,72, dd, 1H; 6,90, dd, 1H; 6,99, 25 dd, 1H; 7,03, dd, 1H; 7,29, d, 1H.

204
436

Ejemplo 173

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

5



10

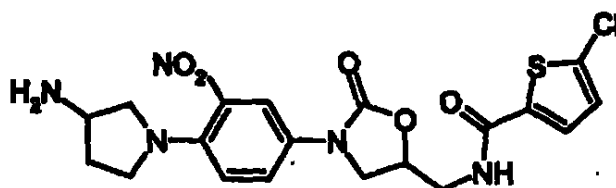
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados B se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con azetidina como derivado amina 1 y Fmoc- β -alanina como derivado de ácido 1. El producto bruto obtenido tras la separación se agitó durante 48 h en metanol a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): 2,31, tt, 2H; 3,36, t, 2H; 3,54, t, 2H; 3,62, t, 2H; 3,72, dd, 1H; 3,79, dd, 1H; 4,01, dd, 1H; 4,29, dd, 2H; 4,43, t, 2H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 4,48-7,55, m, 2H; 7,61, d, 1H; 7,84, d, 1H.

Ejemplo 174

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

25

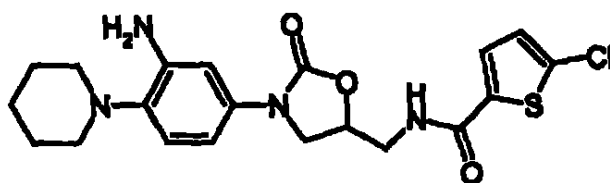


5 Análogamente a la descripción operativa general para
la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar
130 mg (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM con 3-
pirrolidinilcarbamato de terc-butilo como derivado amina 1.
El derivado de nitrobencono obtenido tras la acilación con
10 ácido 5-clorotiofencarboxílico se separó de la fase sólida
y se concentró. Este producto bruto se purificó por HPLC en
fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OH): 2,07-2,17, m, 1H; 2,39-2,49,
m, 1H; 3,21-3,40, m, 2H; 3,45, dd, 1H; 3,50-3,60, m, 1H;
15 3,67, dd, 1H; 3,76, dd, 1H; 3,88-4,00, m, 2H; 4,14-4,21, t,
1H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 7,11, d, 1H; 7,52, d,
1H; 7,66, dd, 1H; 7,93, d, 1H.

Ejemplo 175

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



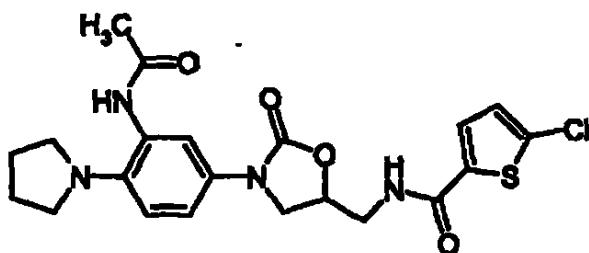
25 Análogamente a la descripción operativa general para

la preparación de los derivados B se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM con piperidina como derivado amina 1. La anilina obtenida tras la reducción se separó de la fase sólida sin paso posterior de acilación y se concentró. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN- 1 H (400 MHz, CD₃OH): 1,65-1,75, m, 2H; 1,84-1,95, m, 4H; 3,20-3,28, m, 4H; 3,68, dd, 1H; 3,73, dd, 1H; 3,90, dd, 1H; 4,17, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,05, dd, 1H; 7,30-7,38, m, 2H; 7,50, d, 1H.

Ejemplo 176

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



20

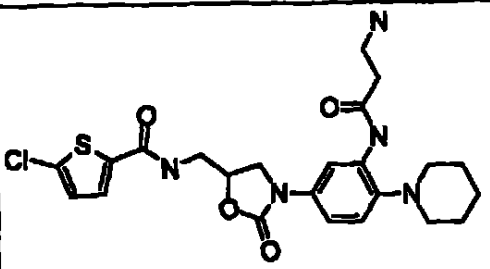
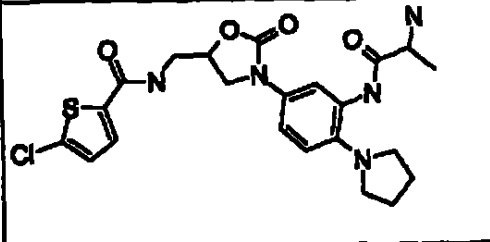
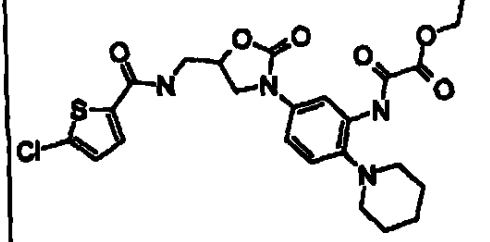
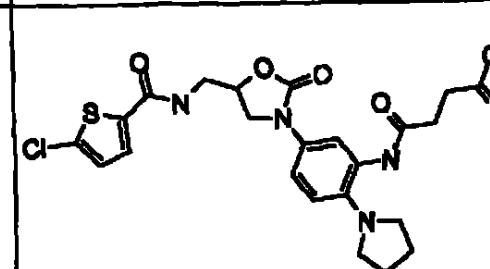
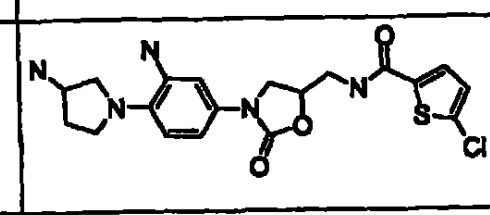
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados B se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 μ mol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado amina 1 y cloruro de acetilo como derivado de ácido 1. El producto bruto se repartió entre acetato de

25

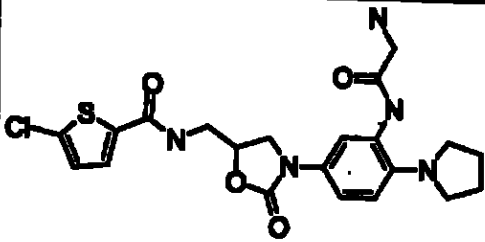
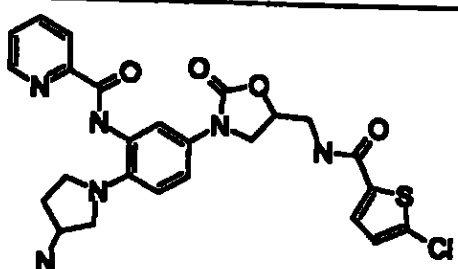
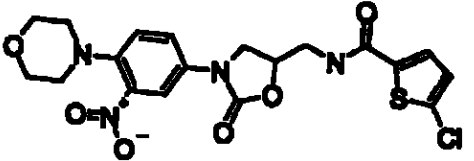
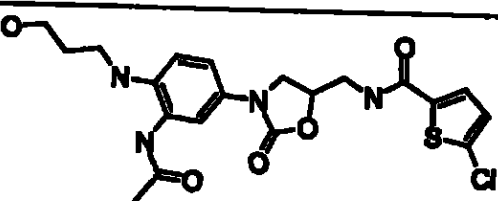
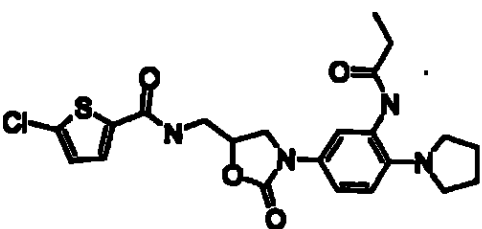
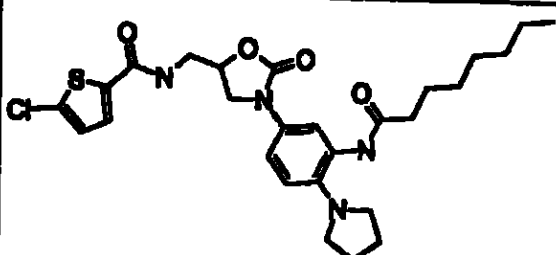
etilo y solución de NaHCO_3 , la fase orgánica se desalinizó con NaCl , se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida a vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 5 1:1-0:1).

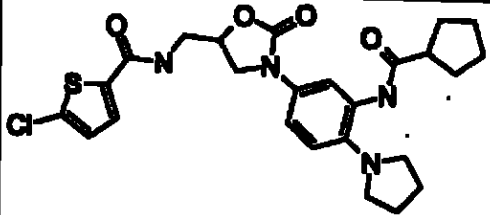
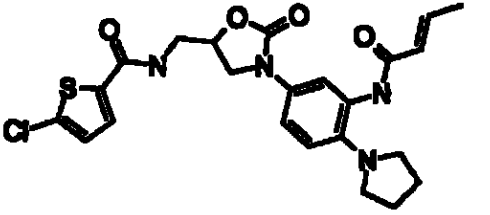
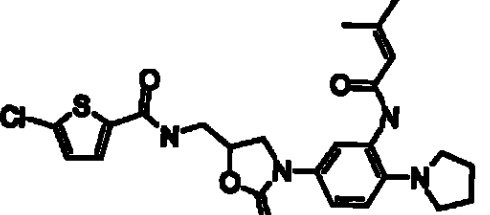
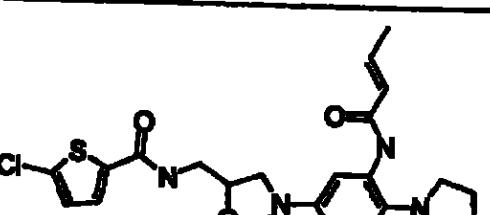
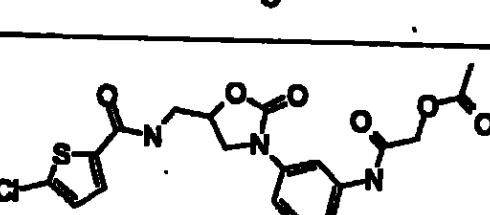
RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OH): 1,93-2,03, a, 4H; 2,16, s, 3H; 3,20-3,30, a, 4H; 3,70, d, 2H; 3,86, dd, 1H; 4,10, dd, 1H; 4,14, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,07, d, 1H; 7,31, dd, 1H; 7,51, d, 1H; 7,60, d, 1H.

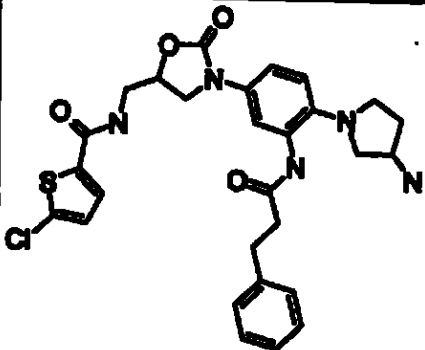
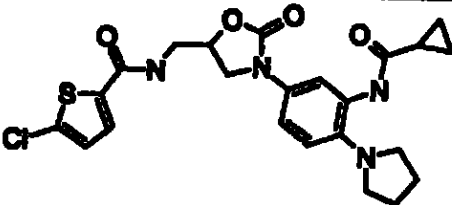
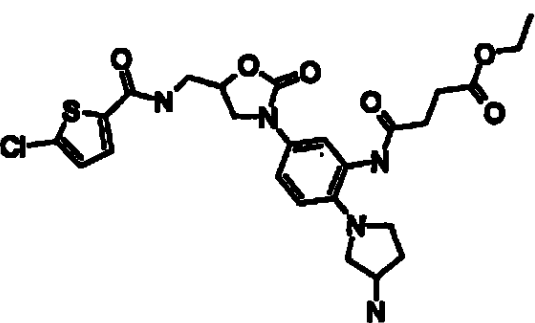
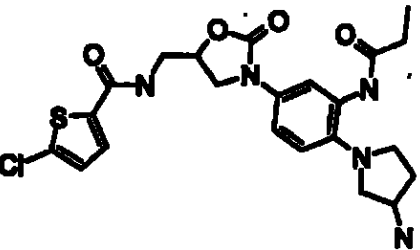
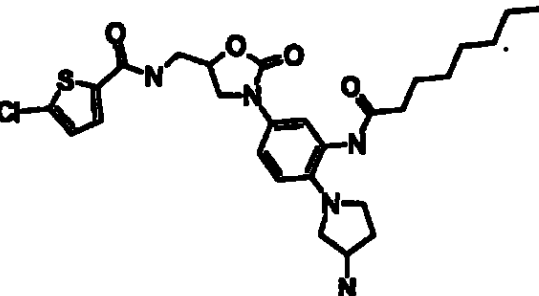
Análogamente a la descripción operativa general se obtuvieron los siguientes compuestos:

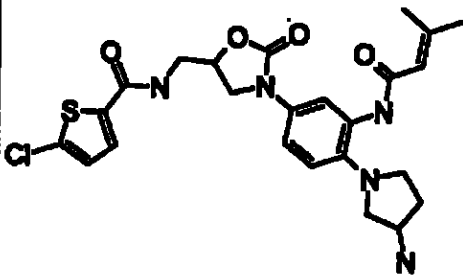
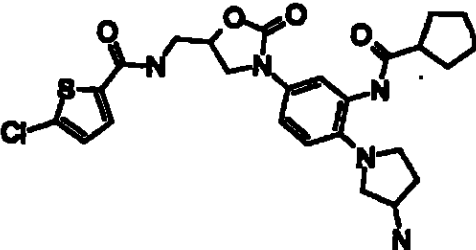
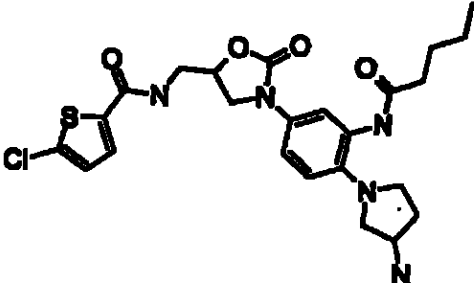
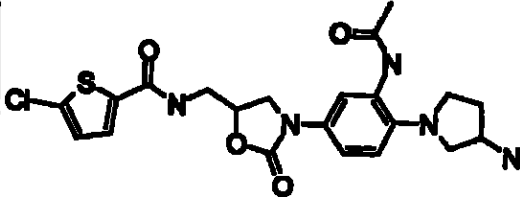
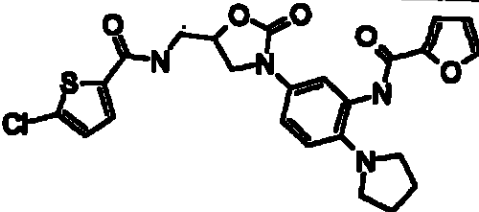
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

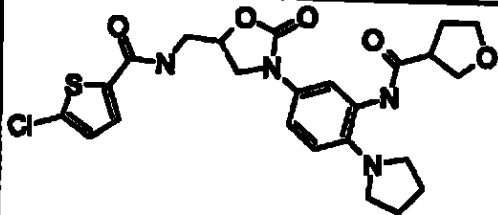
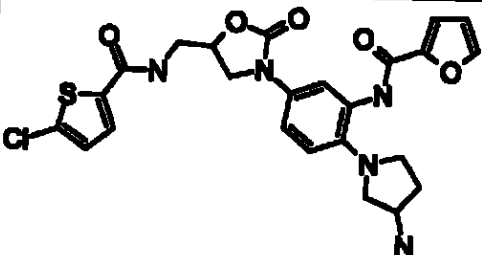
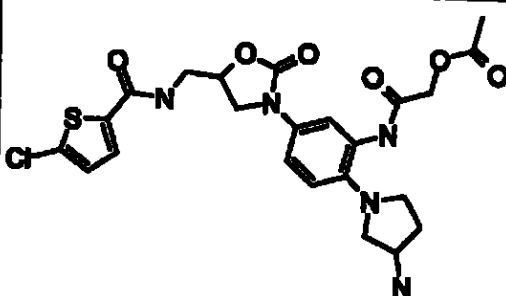
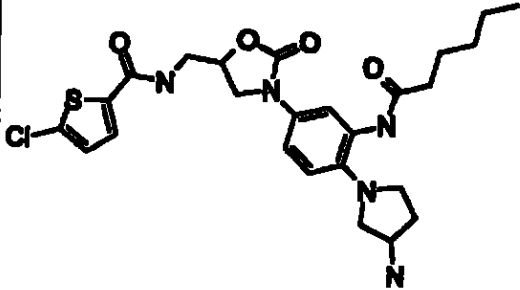
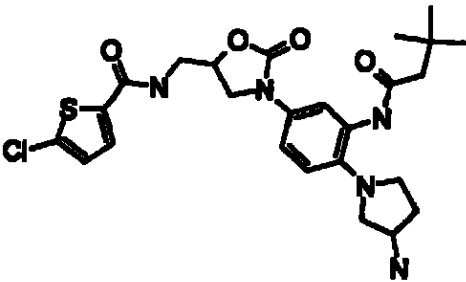
304
441

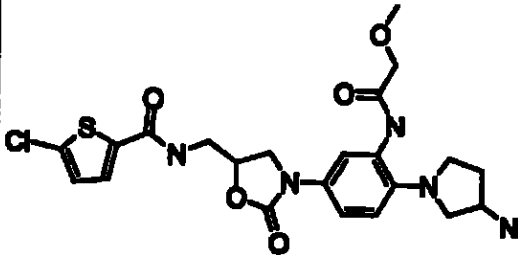
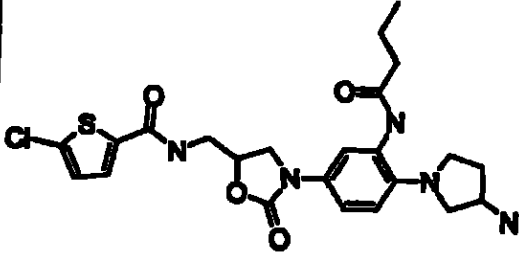
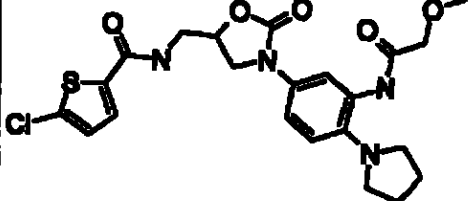
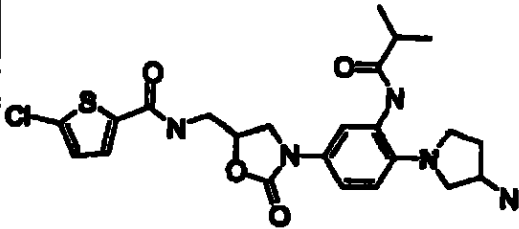
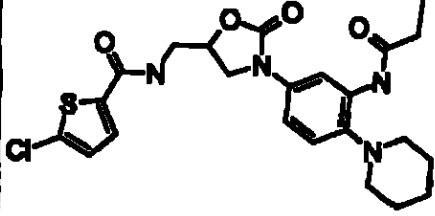
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Rst.	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

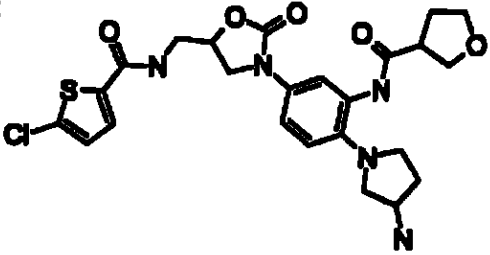
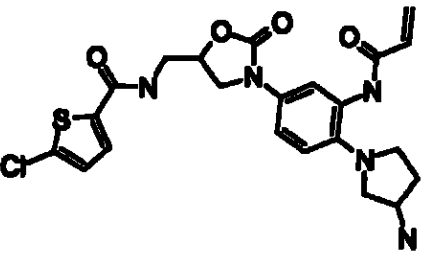
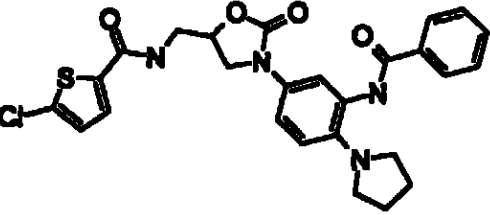
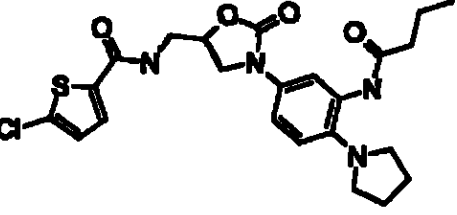
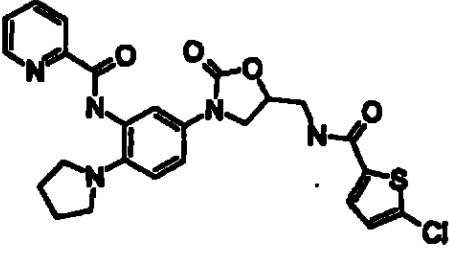
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

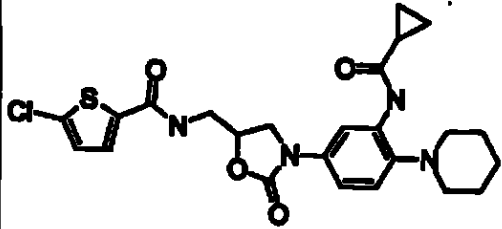
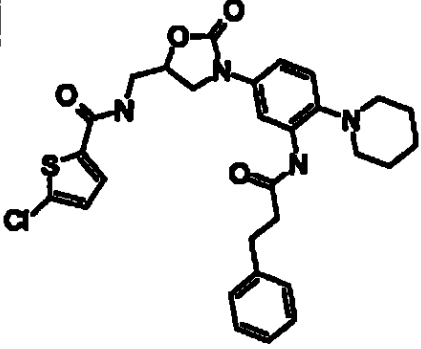
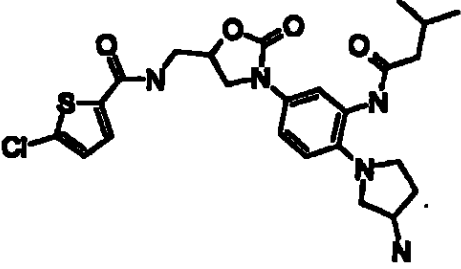
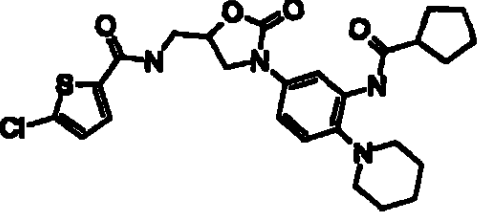
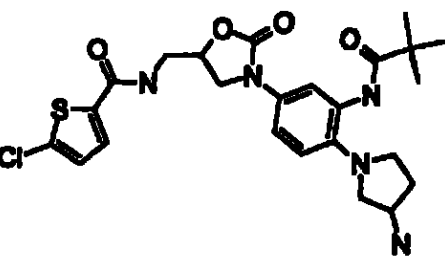
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

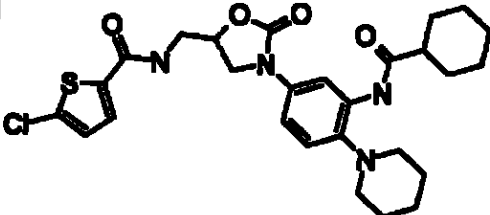
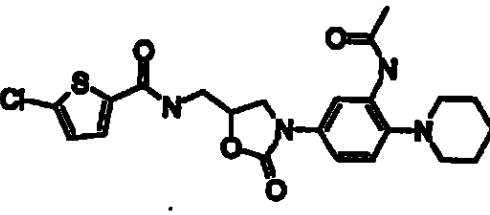
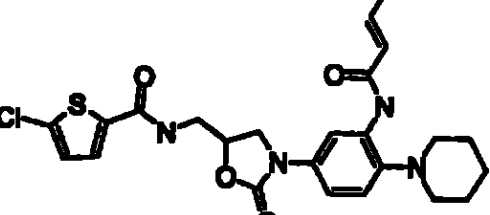
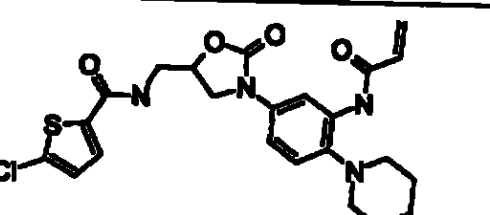
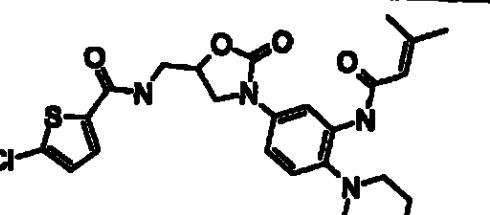
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

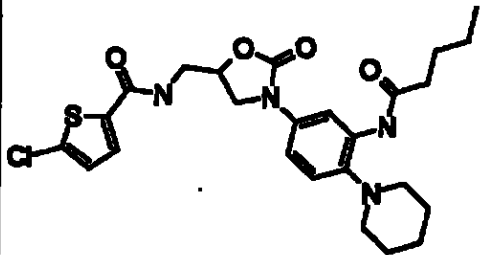
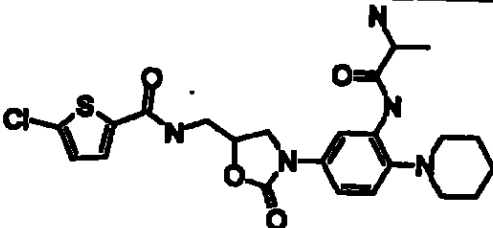
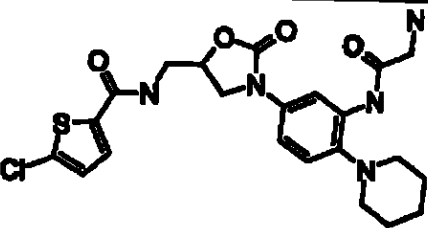
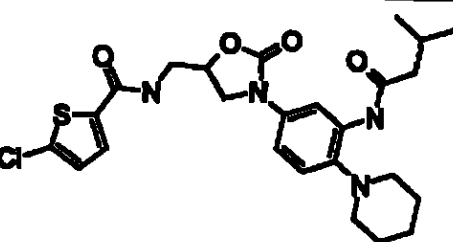
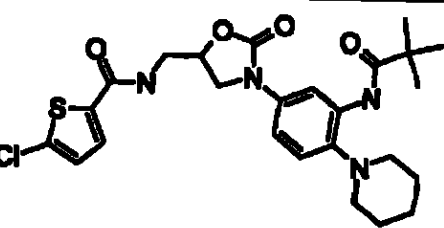
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

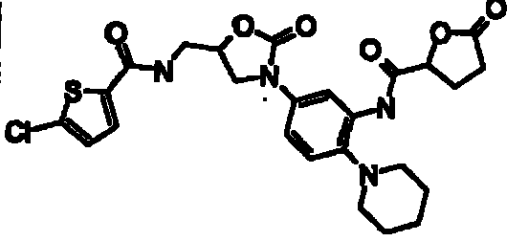
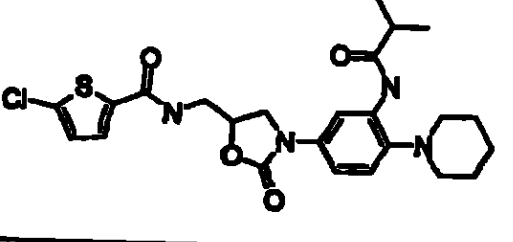
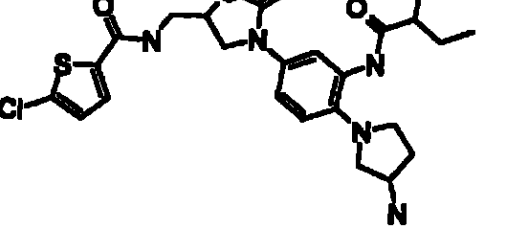
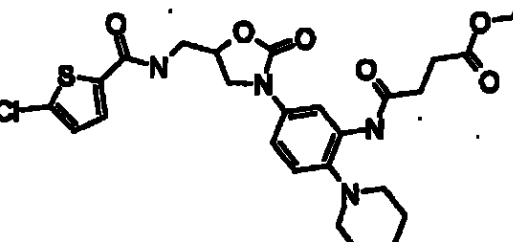
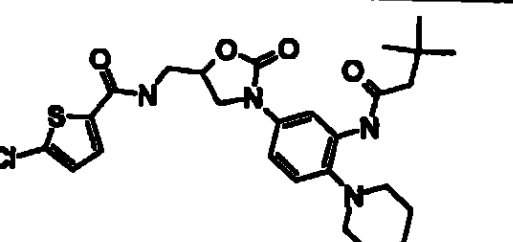
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

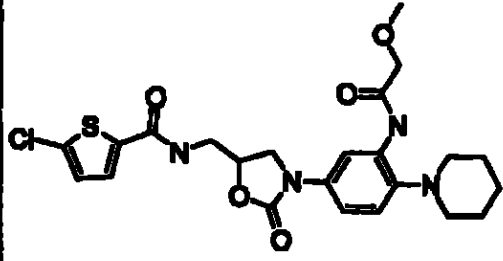
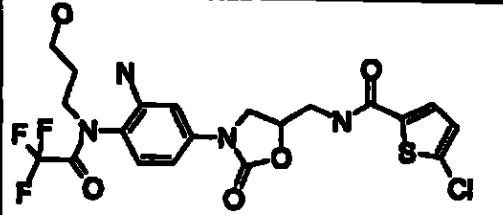
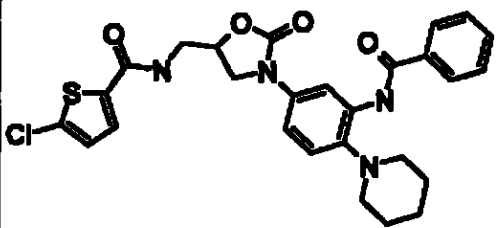
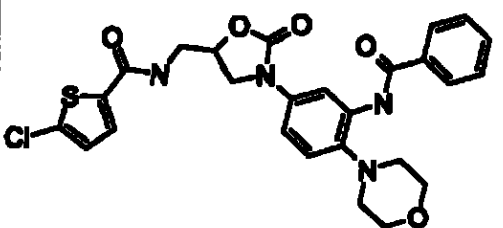
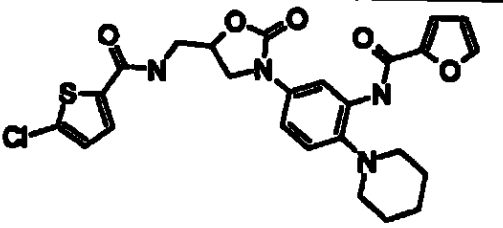
407
449

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

408
450

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

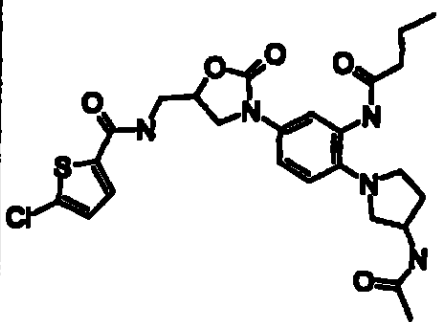
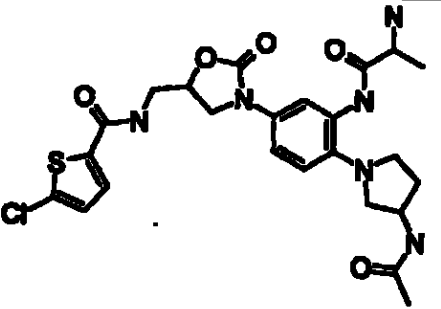
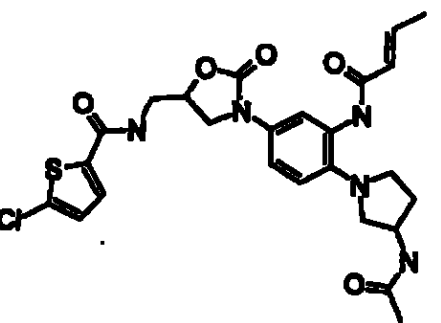
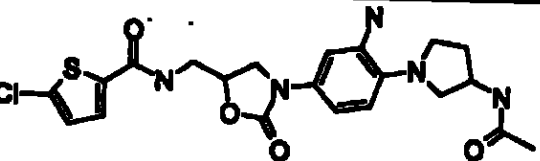
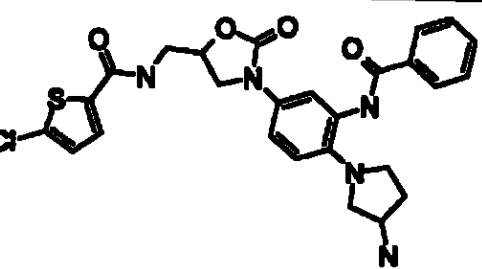
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8

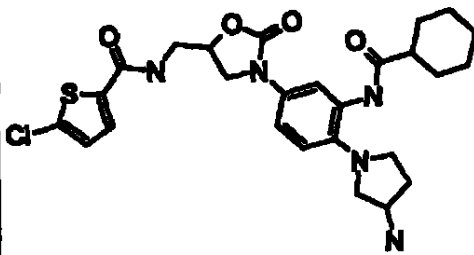
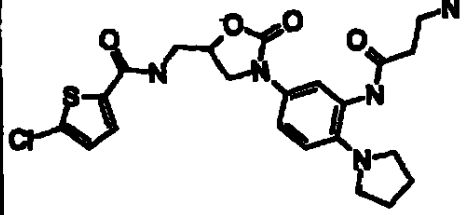
453

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
243		4,12	51,6
244		4,71	56,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4

454

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8

413
455

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Todos los productos de síntesis soportada en fase sólida se caracterizaron por EM-LC. Para ello se utilizó de forma estándar el siguiente sistema de separación: HP 1100 con detector UV (208-400 nm), temperatura de estufa 40°C, 5 columna Waters-Symmetry C18 (50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm), eluyente A: acetonitrilo 99,9%/ácido fórmico 0,1%, eluyente B: agua 99,9%/ácido fórmico 0,1%; gradiente:

Tiempo	A: %	B: %	Flujo
0,0	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

414
456

La identificación de las sustancias se realizó mediante EM con un Micromass Quattro LCZ, ionización: ESI positiva/negativa.

En las estructuras anteriormente expuestas el o los
5 restos N , N o -O contenidos en ellas significan
siempre una función N , NH_2 o -OH

445
457

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

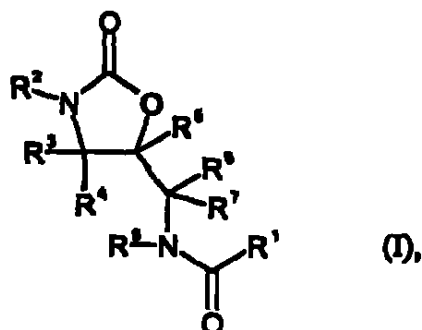
Reivindicaciones

5

1. Combinaciones que contienen

A) al menos un compuesto de fórmula (I)

10



en la que

15

R¹ representa 2-tiofeno, que está substituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R² representa D-A:

en donde:

20

el resto "A" representa fenileno;

el resto "D" representa un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones,

que puede estar enlazado a través de un átomo de nitrógeno con "A",

25

que posee directamente adyacente al átomo de

426
458

nitrógeno de enlace un grupo carbonilo y
en el que un carbono miembro del anillo puede
estar remplazado por un heteroátomo de la serie
de S, N y O;

5 pudiendo estar el grupo "A" anteriormente
definido dado el caso mono o disustituido en la
posición meta respecto al enlace con la
oxazolidinona con un resto del grupo de flúor,
cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo o
10 ciano,

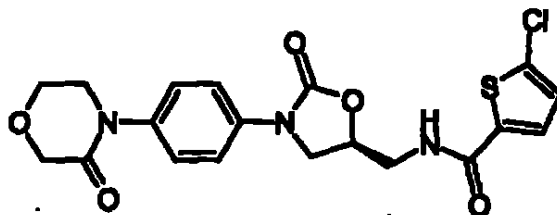
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 representan hidrógeno,
sus sales, hidratos, profármacos farmacéuticamente
aceptables o sus mezclas

y

15 B) al menos otro principio activo farmacéutico.

2. Combinaciones conforme a la reivindicación 1,
caracterizadas porque el compuesto A) es la 5-cloro-N-
((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-

20 oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida de fórmula



427
~~424~~
459

sus sales, hidratos, profármacos farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.

3. Combinaciones conforme a la reivindicación 1 ó 2,
5 cuyos otros principios activos farmacéuticos B) son inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes, fibrinolíticos, hipolipidemiantes, agentes terapéuticos coronarios y/o vasodilatadores.

10 4. Procedimiento para la preparación de las combinaciones conforme a las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se combinan o preparan de modo adecuado oxazolidinonas de fórmula (I) y principios activos de combinación.

15

5. Combinaciones conforme a las reivindicaciones 1 a 3 para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

6. Medicamento que contiene al menos una combinación
20 conforme a las reivindicaciones 1 a 3 y dado el caso otros principios activos farmacéuticos.

7. Medicamento que contiene al menos una combinación conforme a las reivindicaciones 1 a 3 así como uno o más
25 coadyuvantes y/o vehículos farmacológicamente inocuos.

418.
460

8. Uso de combinaciones de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

- 5 9. Uso de combinaciones de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho (incluida la angina inestable), muerte súbita cardíaca, reoclusiones y restenosis tras una angioplastia o bypass
- 10 aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

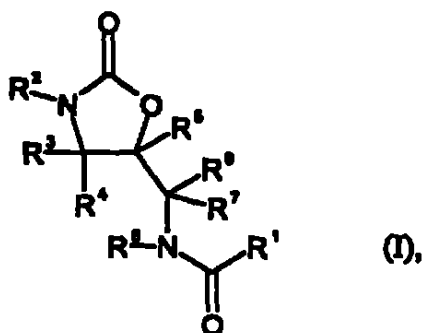
619
461

Oxazolidinonas substituidas para terapia de combinación

Resumen

La presente invención se refiere a combinaciones de A) oxazolidinonas de fórmula (I) con B) otros principios activos, a un procedimiento para la preparación de estas combinaciones y a su uso como medicamento, en especial

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

(Rationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABI 11/2001)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LeA 35490-WO Gra	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 06237	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20/06/2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/422		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07/01/2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23/04/2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmm d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Beauftragter F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) P20478 (Oct 2002)



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66.1(e) PCT; siehe auch internationaler Recherchenbericht).

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

Soweit die internationaler vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III oben), ist folgendes anzumerken:

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern):

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

472
464

Applicant's or agent's file reference LeA 35490-WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP02/06237	International filing date (day/month/year) 07 June 2002 (07.06.02)	Priority date (day/month/year) 20 June 2001 (20.06.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/422		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 January 2003 (07.01.03)	Date of completion of this report 23 April 2003 (23.04.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/06237

423
465

I. Basis of the report

The basis of International preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Article 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

To the extent that the International preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

474
466

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante LEA 35490-WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/08237	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 07 de junio de 2002 (07.06.02)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20 de junio de 2001 (20.06.01)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/422		
Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada
- ☐ Este Informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)
- Estos anexos constan de un total de _____ hojas.
3. Este Informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:
- I ☒ Fundamentos del Informe
 - II ☐ Prioridad
 - III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
 - IV ☐ Carencia de unidad de la invención
 - V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
 - VI ☐ Ciertos documentos citados
 - VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
 - VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 07 de enero de 2003 (07.01.03)	Fecha de terminación de este reporte 23 de abril de 2003 (23.04.2003)
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar	Funcionario Autorizado Teléfono No.

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1998)

467 425

I. Base del Informe

La base del Informe del examen preliminar internacional es la solicitud como presentada originalmente.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, constituir un nivel inventivo, o que tenga aplicación industrial no ha sido el objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (artículo 17 (2)(a) o (3) y regla 66.1 (e) del PCT; ver también el informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

Al alcance que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (ver punto III arriba), se resalta lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido el objeto del informe de búsqueda internacional, no aparece tener novedad y/o constituir un nivel inventivo (ver Informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o Y y las correspondientes reivindicaciones de la referencia).

Expediente No		04003298	No de Folia
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	X	✓
10	OTROS:		

bservaciones: Un sobre blanco q contiene arte final.

469 427

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04233230 C2380000 Folios: 427
Fecha (AED): 2004-01-19 17:43:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 2,391
FECHA : ENERO 13 DE 2004

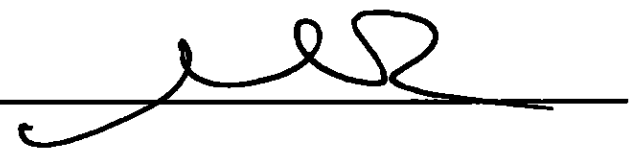
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10497412	13/01/2004	31,278,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14033- 841-002-4

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

420
470

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud
- Descripcion de la invencion
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

SEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representacion grafica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04003298 00000000

Folios: 427

Fecha (GUB): 2024-01-19 17:43:47

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



474
471

2020
Bogotá, D.C.,

61722

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
Bayer Healthcare AG

Oficio N°

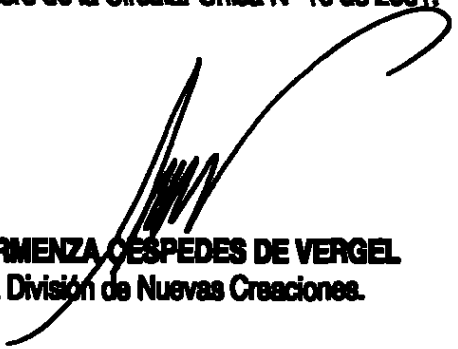
ASUNTO:	Radicación N°	04 003298
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/06237
	Fecha inicio fase nacional	20/01/04
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 FEB 2004.