



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 307**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06779767 .0**

(96) Fecha de presentación : **20.06.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1899331**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

(54) Título: **Homomorfolin oxalidinonas como agentes antibacterianos.**

(30) Prioridad: **29.06.2005 US 694862 P**

(73) Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**
7000 Portage Road
Kalamazoo, Michigan 49001-0199, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.03.2010

(72) Inventor/es:
Josyula, Vara Prasad Venkata Nagendra;
Boyer, Frederick Earl Jr. y
Kim, Ji-Young

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.03.2010

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

ES 2 335 307 T3

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

DESCRIPCIÓN

Homomorfolin oxalidinonas como agentes antibacterianos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de oxazolidinona, a estos compuestos para usar como agentes antibacterianos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a procedimientos para su preparación.

10

Antecedentes de la invención

La resistencia antibacteriana es un problema sanitario público y clínico global que ha surgido con una rapidez alarmante en los últimos años y sin duda aumentará en el futuro próximo. La resistencia es un problema tanto en entornos extrahospitalarios e intrahospitalarios, donde la transmisión de bacterias se amplifica mucho. Debido a que la resistencia a múltiples fármacos es un problema creciente, los médicos se enfrentan ahora a infecciones para las que no existe tratamiento eficaz. Por ello, los agentes antibacterianos estructuralmente novedosos con un modo de acción nuevo se han vuelto cada vez más importantes en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

20

Entre los nuevos agentes antibacterianos, los compuestos de oxazolidinona son la clase de antimicrobianos sintéticos más reciente. Esta invención proporciona una nueva clase de derivados de oxazolidinona que contienen un anillo homomorfolina, que son activos contra un número de patógenos humanos y veterinarios, que incluyen las cepas de bacterias con resistencias múltiples.

25

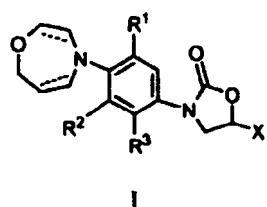
Descripción de información

Los documentos WO 9323384, WO 9507271, WO 20028084, WO 2003072553, WO 2003072576, WO 30 2003072575, WO 200142229, WO 200264575, WO 9615130, WO 200216960, WO 200027830, WO 200146185, WO 200281469, WO 200281470, WO 2001080841, WO 2003084534, WO 2003093247, WO 200202095, WO 200230395, WO 200272066, WO 2003063862, WO 2003072141, WO 2003072081, WO 2003119817, WO 2003008389, WO 2003007870, WO 200206278, WO 200032599, WO 9924428, WO 2004014392, WO 2004002967, WO 2004009587, WO 2004018439, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2004/0044052, la patente de Estados Unidos n.º 5547950, la patente de Estados Unidos n.º 5700799, el documento DE 10034627 describen compuestos de oxazolidinona que tienen actividad antibacteriana útil para tratar infecciones microbianas.

Sumario de la invención

40

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



50

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $-C(=O)NHR^4$;

60 R^1 , R^2 , R^3 son independientemente H o F;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , u O-alquilo C_{1-6} ;

65 cada línea de puntos “...” es independientemente un enlace simple opcional; y cada vez que aparece, el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por 1-3 halo, OH, O-alquilo C_{1-4} , CN, N_3 , $O(C=O)$ alquilo C_{1-4} , NH_2 , $NHC(=O)$ alquilo C_{1-4} , o $C(=O)$ alquilo C_{1-4} .

ES 2 335 307 T3

En otros aspectos, la presente invención también proporciona:

una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula I,

5 un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar infecciones microbianas en un mamífero, y

10 un uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar infecciones microbianas.

La invención también puede proporcionar intermedios y procesos novedosos que son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

15 **Descripción detallada de la invención**

A no ser que se indique lo contrario, los siguientes términos que se usan en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados que se les otorga a continuación:

20 El contenido en átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un sufijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono del resto, es decir el sufijo C_{i-j} indica un resto con un número de átomos de carbono desde el número entero “i” hasta el número entero “j”, inclusive. Así, por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

25 El término alquilo, o alquenilo, etc. se refiere a grupos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, pero cuando se hace referencia a un radical individual como por ejemplo “propilo” engloba únicamente el radical de cadena lineal, nombrándose específicamente un isómero de cadena ramificada como por ejemplo “isopropilo”.

30 El término “halo” se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

La expresión “una sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto quiere decir una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica del compuesto progenitor.

35 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” quiere decir un vehículo que es de utilidad para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni en otros aspectos, e incluye un vehículo que es aceptable para uso veterinario así como para un uso farmacéutico humano. “Un vehículo farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de dichos vehículos.

40 El término “mamífero” se refiere a animales humanos o de sangre caliente que incluyen ganado y animales de compañía. Ganado se refiere a animales adecuados para el consumo humano de carne. Los ejemplos incluyen cerdos, vacas, pollos, peces, pavos, conejos, etc. Los animales de compañía se refiere a animales que se tienen como mascotas como por ejemplo perros, gatos, etc.

45 El término “opcional” u “opcionalmente” quiere decir que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede darse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

50 El término “tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predisposto a la enfermedad pero que todavía no experimenta ni presenta los síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

55 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad y de la edad, peso, etc. del mamífero a tratar.

60 La expresión “grupo saliente” tiene el significado que convencionalmente se le asocia en la química de la síntesis orgánica es decir un átomo o grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo e incluye halógeno, alquilsulfoniloxi, éster, o amino como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluorosulfoniloxi, metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino y similares.

65 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o en la secuencia de los enlaces de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”.

ES 2 335 307 T3

Los expertos en la técnica apreciarán que pueden existir compuestos de la invención que tengan un centro quiral y que pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención engloba cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica, o estereoisomérica, o sus mezclas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles 5 que se describen en el presente documento, siendo notorio en la técnica cómo preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria) y cómo determinar la actividad antiviral usando las pruebas estándar que se describen en el presente documento, o usando otras pruebas similares que son notorias en la técnica.

10 Los compuestos de la presente invención generalmente se nombran de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC o CAS.

15 Pueden usarse abreviaturas que son notorias para una persona de experiencia ordinaria en la técnica (por ejemplo “Ph” por fenilo, “Me” por metilo, “Et” por etilo, “h” por hora u horas y “ta” por temperatura ambiente).

20 Los valores específicos y preferidos que se enumeran anteriormente para radicales, sustituyentes, e intervalos, son meramente ilustrativos; no excluyen ningún otro valor definido ni otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

25 Específicamente, alquilo o alquenilo denota grupos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada; pero cuando se hace referencia a un radical individual como por ejemplo “propilo” engloba únicamente el radical de cadena lineal, nombrándose específicamente un isómero de cadena ramificada como por ejemplo “isopropilo”.

30 Específicamente, alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, y sus formas isoméricas.

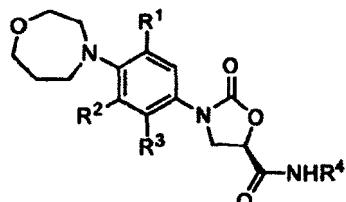
Específicamente, halo es fluoro (F) o cloro (Cl).

35 Específicamente, R¹, R² y R³ son independientemente H o F.

Específicamente, R⁴ es H, -CH₃, o -CH₂CH₃.

Específicamente, R⁴ es -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

40 Específicamente la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula Ia



45 50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

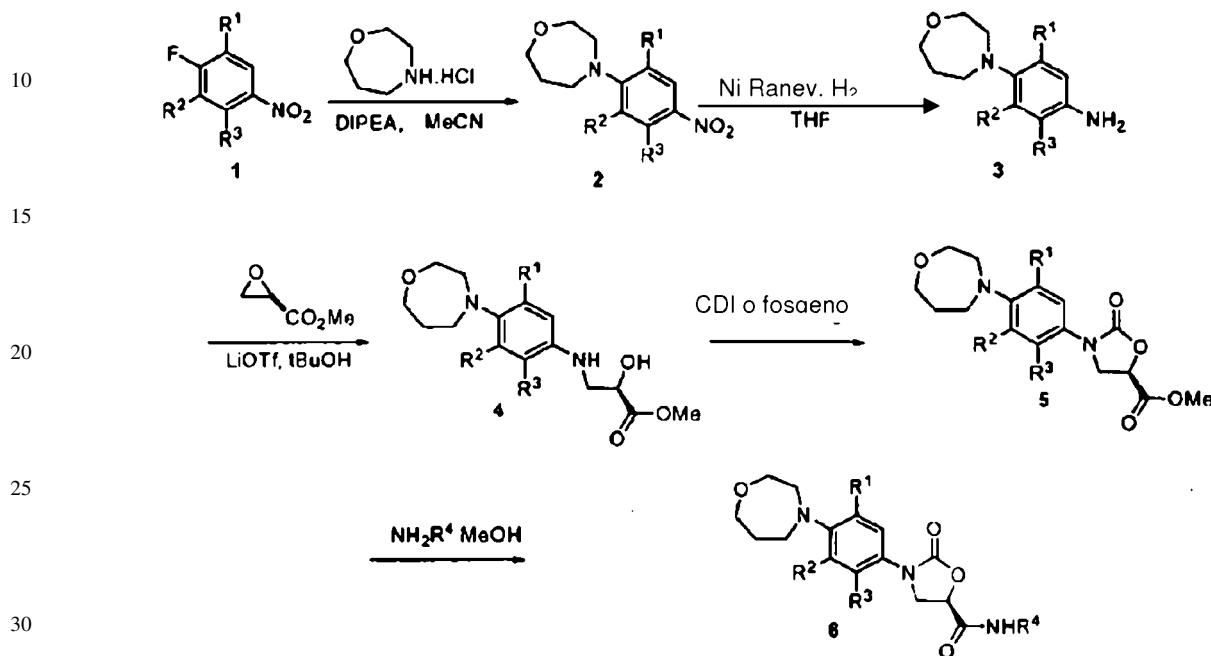
60

65

El Esquema I describe la preparación de compuestos de la presente invención. Los materiales iniciales se preparan mediante procedimientos que se describen en estos esquemas o mediante procedimientos conocidos por una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

5

Esquema I



De acuerdo con el Esquema I, el 4-fluoronitrobenceno sustituido de forma apropiada (1) se convierte en las anilinas correspondientes (2) mediante desplazamiento nucleófilo aromático mediante tratamiento con la amina correspondiente en presencia de una base. El compuesto con nitrógeno (2) se reduce a su correspondiente compuesto con amino (3) mediante reducción química (usando un metal como Fe y cloruro de amonio) o catalítica (un catalizador como níquel Raney en presencia de hidrógeno). La amina (3) se hace reaccionar con un (R)-metilglicidato protegido de forma apropiada y un ácido de Lewis como por ejemplo triflato de litio como se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º US2004/0044052. Después el anillo del alcohol de amino (4) puede cerrarse proporcionando oxazolidinona de arilo (5) usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de las estructuras (4) con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente como por ejemplo acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada, habitualmente en el intervalo de 20°C a 60°C, o con fosgeno en un disolvente como por ejemplo tolueno o cloruro de metileno, o sus mezclas, en presencia de una base como por ejemplo trietilamina a una temperatura apropiada, habitualmente en un intervalo de -10°C a 25°C, proporciona la oxazolidinona (5). El posterior tratamiento del éster de oxazolidinona (5) con amoniaco o con aminas opcionalmente sustituidas (RNH₂) en un disolvente adecuado como por ejemplo metanol o acetonitrilo proporciona las amidas (6). De forma similar, el tratamiento del éster (5) con O-alquilhidroxilaminas o hidrazinas proporciona el hidroxamato (R = O-alquilo) o la hidrazida (R = NH₂) respectivamente.

50 Usos médicos y veterinarios

Se sabe que, como clase de compuestos químicos, las oxazolidinonas genéricamente inhiben la monoamina oxidasa (MAO), la enzima responsable de prevenir una subida de la tensión sanguínea por la amina endógena y de la dieta, tiramina. Por consiguiente, existe una demanda de descubrir antibióticos de oxazolidinona, que posean una actividad inhibidora de MAO mínima con un menor riesgo de interacciones entre los fármacos. Se ha descubierto que, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de MAO inesperadamente baja, lo que indica que posee la capacidad de minimizar o eliminar las potenciales interacciones entre fármacos, dado que la fuerte inhibición de monoamina oxidasa puede provocar velocidades de aclaramiento alteradas en otros compuestos que normalmente metaboliza, entre otros varios fármacos.

60 El compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de infecciones bacterianas gram-positivas provocadas por una variedad de organismos bacterianos, que incluyen los que necesitan tratamiento a largo plazo (>28 días).

65 Los ejemplos de organismos bacterianos incluyen bacterias gram-positivas como por ejemplo estafilococos con resistencias múltiples, por ejemplo *S. aureus* y *S. epidermidis*; estreptococos con resistencias múltiples, por ejemplo *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*; y enterococos con resistencias múltiples, por ejemplo *E. faecalis*; bacterias aeróbicas gram

ES 2 335 307 T3

negativas como por ejemplo *Haemophilus*, por ejemplo *H. influenzae* y *Moraxella*, por ejemplo *M. catarrhalis*; así como organismos anaeróbicos como por ejemplo especies de bacteroides y clostridia, y organismos ácido resistentes como por ejemplo micobacterias, por ejemplo *M. tuberculosis*, y/o *Mycobacterium avium*. Otros ejemplos incluyen *Escherichia*, por ejemplo *E. coli*, microbios intracelulares, por ejemplo Chlamydia y Rickettsiae.

5 Los ejemplos de infecciones que pueden tratarse con el compuesto de la presente invención incluyen infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, como por ejemplo otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad bucal, como por ejemplo infecciones de los dientes, encías y mucosas, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías 10 respiratorias inferiores, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y articulares, infecciones de la piel y de las estructuras de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana en operaciones, y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunocomprometidos, como por ejemplo los pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer o pacientes con transplantes de órganos. Específicamente, las enfermedades infecciosas que pueden tratarse con el compuesto de la presente invención son 15 infecciones gram-positivas como por ejemplo osteomielitis, endocarditis y pie diabético.

Actividad antibacteriana

20 La actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos de la presente invención puede evaluarse siguiendo los procedimientos que se recomiendan en (1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (enero de 2003), Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically, Approved Standard (6^a ed), M7-A6, NCCLS, Wayne, PA; (2) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Marzo de 2001), Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, Approved Standard (5^a ed), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (enero de 2003), MIC testing supplemental tables, M100-S13 (a emplear 25 con M7-A6), NCCLS, Wayne, PA; y (4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, *et al.* Manual of Clinical Microbiology (8^a ed) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. La actividad antibacteriana puede presentarse en términos de valor de CIM. El valor de CIM es la concentración mínima de fármaco que evita el desarrollo macroscópicamente visible en las condiciones de la prueba.

30

TABLA 1

(Concentraciones inhibidoras mínimas µg/ml)			
Ejemplo	<i>S. aureus</i> (UC-76)	<i>S. pyogenes</i> (C203)	<i>S. pneumoniae</i> (SV-1)
1	8	8	16
5	4	4	8
6	4	4	8

45 Sales farmacéuticas

El compuesto de la fórmula I puede usarse en su forma nativa o en forma de sal. En los casos en los que se deseé formar una sal ácida o básica estable no tóxica, puede ser apropiada la administración del compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención 50 incluyen sales inorgánicas como por ejemplo sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, y sales orgánicas como por ejemplo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato, y glicerofosfato.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándar notorios en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto lo suficientemente básico, como por ejemplo una amina, con un ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de ácidos carboxílicos con metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio).

60 Vías de administración

En el uso terapéutico para tratar o combatir las infecciones bacterianas en un mamífero (es decir seres humanos y animales) puede administrarse un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosa o intestinal.

65 Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas en el área afectada. Los ejemplos de administraciones parenterales son técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intratecal, intraocular, intransal, intraventricular.

ES 2 335 307 T3

Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas u órganos infectados fácilmente accesibles mediante la aplicación local, como por ejemplo, los ojos, oídos, que incluyen las infecciones del oído externo y medio, vaginales, heridas abiertas, piel que incluye la piel superficial y las estructuras dérmicas subyacentes, u otras del tubo intestinal inferior. También incluye la administración transdérmica para generar un efecto sistémico.

5 La administración rectal incluye la forma de supositorios.

La administración transmucosa incluye las aplicaciones mediante aerosol nasal o por inhalación. Las vías de administración preferidas son la oral y la parenteral.

10 *Composición/Formulación*

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede fabricarse mediante procedimientos notorios en la técnica, por ejemplo mediante procedimientos de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, desleído, emulsionado, encapsulado, atrapamiento, liofilización o secado por pulverización convencionales.

Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención pueden formularse de forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento del compuesto activo para formar preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración que se elija.

Para la administración oral, el compuesto puede formularse combinando el compuesto activo con vehículos farmacéuticamente aceptables notorios en la técnica. Dichos vehículos permiten formular el compuesto de la invención en forma de comprimidos, píldoras, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, soluciones, emulsiones, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para su ingestión oral por un paciente. Un vehículo puede ser al menos una sustancia que también puede funcionar como diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, agente de disagregación de comprimidos y agente de encapsulado. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, sacarosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulosicos, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, o cacao en polvo, polímeros como por ejemplo polietilenglicos y otros materiales farmacéuticos aceptables.

Los núcleos de las grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para este fin pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste por presión compuestas por gelatina, así como cápsulas blandas y selladas de gelatina y un plastificante, como por ejemplo glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga como por ejemplo lactosa, un aglutinante como por ejemplo almidón y/o un lubricante como por ejemplo talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, el compuesto activo puede disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como por ejemplo aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos, cremophor, capmul, monoglicerídos, diglicerídos o triglicerídos de cadena media o larga. También pueden añadirse estabilizantes a estas fórmulaciones.

Las composiciones en formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, pueden proporcionarse soluciones del compuesto de esta invención disuelto en agua y en sistemas de agua y propilenglicol y agua y polietilenglicol, que opcionalmente contengan agentes colorantes convencionales adecuados, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes.

El compuesto también puede formularse para la administración parenteral, por ejemplo mediante inyecciones, inyección embolada o infusión continua. Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentarse en forma monodosis, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas como por ejemplo suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación como por ejemplo agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Como inyectable, el compuesto de la invención puede formularse en solución acuosa, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles o en tampón de solución salina fisiológica. Los agentes tamponadores adecuados incluyen ortofosfato trisódico, bicarbonato sódico, citrato sódico, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina.

Las administraciones parenterales también incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua, como por ejemplo, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Además, pueden prepararse suspensiones del compuesto activo en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos como por ejemplo aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, como por ejemplo oleato de etilo y triglicerídos, o materiales como los liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener

ES 2 335 307 T3

estabilizantes y/o agentes adecuados que aumentan la solubilidad del compuesto que permita preparar soluciones muy concentradas.

De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, apirógena, antes de usar. Para la administración de supositorios, el compuesto también puede formularse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y otros glicerídos.

Para la administración por inhalación, el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma conveniente mediante un spray de aerosol en forma de solución, polvo seco o suspensiones. El aerosol puede emplear un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis puede controlarse proporcionando una válvula que administre una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, para usar en un inhalador pueden formularse de forma que contengan una base en polvo como por ejemplo lactosa o almidón.

Para las aplicaciones tópicas, la composición farmacéutica puede formularse en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno, de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción adecuada como por ejemplo suspensiones, emulsiones, o cremas que contienen los ingredientes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monostearato de sorbitana, polisorbat 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico y en otitis, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica con pH ajustado o preferentemente, en forma de soluciones en solución salina estéril con pH ajustado, con o sin conservante como por ejemplo un cloruro de benzalconio. De forma alternativa, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de ungüento como por ejemplo en vaselina.

Además de las formulaciones que se describen anteriormente, el compuesto puede formularse también en forma de preparaciones depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden estar en forma de implantes. Un compuesto de esta invención puede formularse para esta vía de administración con polímeros adecuados, materiales hidrófobos, o en forma de un derivado escasamente soluble como por ejemplo, sin limitación, una sal escasamente soluble.

Además, el compuesto puede administrarse usando un sistema de liberación mantenida. Se han establecido diversos materiales de liberación mantenida y son notorios para los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación mantenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar el compuesto durante 24 horas o hasta varios días.

40 Dosis

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el fin que se pretende, es decir el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz quiere decir una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando.

La cantidad de componente activo, que es el compuesto de esta invención, en la composición farmacéutica y su monodosis puede variar o ajustarse dentro de un margen amplio dependiendo de la forma de administración, la potencia del compuesto particular y la concentración que se desee. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está claramente dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Generalmente, la cantidad de ingrediente activo estará dentro del intervalo de 0,5% a 90% en peso de la composición.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de dosis de ingrediente activo estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Debe entenderse que las dosis pueden variar dependiendo de las necesidades de cada sujeto y de la gravedad de la infección bacteriana que se esté tratando. De media, la cantidad eficaz de componente activo es de aproximadamente 200 mg a 800 mg y preferentemente 600 mg al día.

La dosis deseada puede presentarse de forma conveniente en una dosis única o en forma de dosis fraccionadas que se administran a intervalos apropiados, como por ejemplo dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La misma subdosis puede dividirse a su vez, por ejemplo en un número de administraciones separadas espaciadas de forma flexible; como por ejemplo inhalaciones múltiples de un inhalador o mediante aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

También, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse por encima del nivel superior para lograr rápidamente la concentración plasmática deseada. Por otra parte, la dosis inicial puede ser inferior a la óptima

ES 2 335 307 T3

y puede aumentarse progresivamente la dosis diaria durante el transcurso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también puede subdividirse en múltiples dosis para la administración, por ejemplo de dos a cuatro veces al día.

- 5 En los casos de administración local o de recaptación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática y pueden usarse otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad de dosis deseada.

10 Los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación. Todos los materiales iniciales están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos que serían notorios para una persona de experiencia ordinaria en la química orgánica. También, en la descripción de las preparaciones a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes. Si una abreviatura no está definida, tiene el significado generalmente aceptado.

15	bm =	multiplete ancho
	db =	doblete ancho
20	bs =	singlete ancho
	t =	triplete
	CDI =	1,1 <i>O</i> -carbodiimidazol
25	d =	doblete
	dd =	doblete de dobletes
30	dq =	doblete de cuartetes
	dt =	doblete de tripletes
	dm =	doblete de multipletes
35	DMF =	dimetilformamida
	DMAP =	dimetilaminopiridina
40	DIEA =	diisopropiletilamina
	DMSO =	sulfóxido de dimetilo
	eq. =	equivalentes
45	g =	gramos
	h =	hora u horas
	HPLC =	cromatografía líquida de alta presión
50	HATU =	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]piridin-1-il-metilen]-N-metilmelanaminio
	LG =	grupo saliente
55	m =	multiplete
	M =	molar
60	M % =	porcentaje molar
	max =	máximo
	meq =	miliequivalente
65	mg =	miligramo
	ml =	mililitro

ES 2 335 307 T3

mm =	milímetro
mmol =	milimol
5 q =	cuartete
s =	singlete
t =	triplete
10 TBS =	tributilsililo
TFA =	ácido trifluoroacético
15 THF =	tetrahidrofurano
TLC =	cromatografía en capa fina
p-TLC =	cromatografía en capa fina preparativa
20 μl =	microlitro
N =	normalidad
25 MeOH =	metanol
DCM =	diclorometano
HCl =	ácido clorhídrico
30 ACN =	acetonitrilo
EM =	espectrometría de masas
35 ta =	temperatura ambiente
EtOAc =	acetato de etilo
EtO =	etoxi
40 Ac =	acetato
NMP =	1 -metil-2-pirrolidinona
45 μl =	microlitro
J =	constante de acoplamiento
RMN =	Resonancia magnética nuclear
50 MHz =	megahertzio
Hz =	hertzio
55 m/z =	proporción entre masa y carga
min. =	minutos
Boc =	terc-butoxicarbonilo
60 CBZ =	benciloxicarbonilo
DCC =	1,3-diciclohexilcarbodiimida
65 PyBop =	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio

Procedimientos generales

Procedimiento general I

5 Etapa 1

El fluoronitrobenceno apropiado (1) se disuelve en NMP y se enfriá a 0°C

10 A la solución se añade base de Hunig y sal clorhidrato de homomorfolina. La reacción se agita a la temperatura apropiada durante aproximadamente 18 h. Se añade agua y se agita durante aproximadamente 1 h provocando la formación de un sólido. El sólido se recoge mediante filtración, después se enjuaga con agua y se seca a vacío proporcionando el compuesto de nitro deseado (2).

15 Etapa 2

15 El nitrobenceno apropiado (2) se disuelve en THF y se coloca en un agitador Parr con níquel Raney a 344,75 kPa (50 psi) con suministro de H₂ durante aproximadamente 16 h. La solución resultante se filtra y se concentra proporcionando el compuesto de anilina deseado (3).

20 Etapa 3

25 La anilina apropiada (3) se disuelve en terc-butanol. A la solución se añade éster metílico del ácido oxiran-2-carboxílico y triflato de litio. La reacción se calienta a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 16 h. A la reacción se añade agua y diclorometano. La fase se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El aceite resultante se vuelve a disolver en diclorometano. A la solución se añade CDI y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se inactiva mediante la adición de ácido cítrico al 10% y diclorometano. La fase se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el compuesto de éster metílico deseado (5).

30 Etapa 4

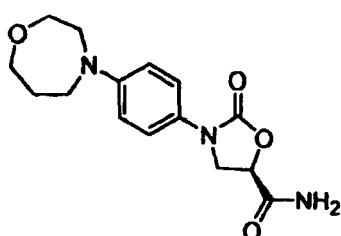
35 El éster metílico apropiado (5) se introduce en un matraz de fondo redondo y se añade la amina apropiada en forma de solución en metanol. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h y después se concentra proporcionando el producto final deseado de la presente invención.

40 La invención también puede proporcionar intermedios y procesos novedosos que son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

Ejemplos

Ejemplo 1

45 *Preparación de amida del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico*



60 Etapa 1

Preparación de 4-(4-nitro-fenil)-[1,4]oxazepan

65 Siguiendo la Etapa 1 del procedimiento general anterior, 2-fluoro nitrobenceno (500,0 mg, 3,54 mmol) en NMP (1,7 ml) con base de Hunig (1,3 ml, 7,7 mmol) y sal clorídrica de homomorfolina (507,0 mg, 3,68 mmol) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido.

ES 2 335 307 T3

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,05 (quint, 2 H), 3,70-3,74 (m, 6 H), 3,87 (t; 2H), 6,67 (d, 2 H), 8,13 (d, 2 H).
EM-IQPA (m/z+): 223 (M+1).

Etapa 2

Preparación de 4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina

10 Siguiendo la Etapa 2 del procedimiento general anterior, 4-(4-nitro-fenil)-[1,4]oxazepan (720,3 mg, 2,79 mmol) en THF (50 ml) con níquel Raney (400,0 mg) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,03 (quint, 2 H), 3,50-3,53 (m, 4 H), 3,70 (t, 2 H), 3,82 (dd, 2 H), 6,62-6,67 (m, 4 H). EM-IQPA (m/z+): 193 (M+1).

Etapa 3

Preparación de éster metílico del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

20 Siguiendo la Etapa 3 del procedimiento general anterior, 4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina (620,0 mg, 3,22 mmol) se hace reaccionar con éster metílico del ácido oxiran-2-carboxílico (311,1, 3,55 mmol) y triflato de litio (580,0 mg, 3,50 mmol) en terc-butanol (8,3 ml) y más tarde con CDI (784,0 mg, 4,84 mmol) en diclorometano (3 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,01 (quint, 2 H), 3,57-3,62 (m, 4 H), 3,66 (t, 2 H), 3,81 (t, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,07 (dd, 1 H), 4,23 (t, 1 H), 5,03 (dt, 1H), 6,69 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H). EM-IQPA (m/z+): 321 (M+1).

Etapa 4

Preparación de amida del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

30 Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico (72,4 mg, 0,23 mmol) se hace reaccionar con amoniaco en metanol (2M, 1,1 ml, 2,3 mmol) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido.

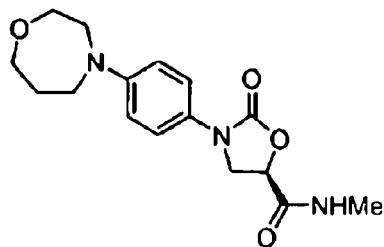
35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,82 (quint, 2 H), 3,47-3,50 (m, 6 H), 3,64 (t, 2 H), 3,85 (dd, 1 H), 4,14 (t, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 6,69 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H). EM-IQPA (m/z+): 306 (M+2).

35

Ejemplo 2

Preparación de metilamida del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

45



50

55 Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico (70,2 mg, 0,22 mmol) se hace reaccionar con metil amina en metanol (2M, 1,1 ml, 22 mmol) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,88 (quint, 2 H), 2,66 (d, 3 H), 3,53-3,57 (m, 6 H), 3,70 (t, 2 H), 3,92 (dd, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 5,00 (dd, t H), 6,75 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 8,33 (q, 1 H). EM-IQPA (m/z+): 320 (M+1).

60

65

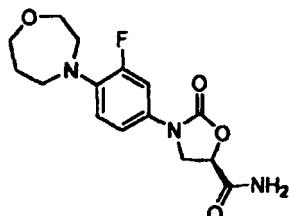
ES 2 335 307 T3

Ejemplo 3

Preparación de amida del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo- oxazolidin-5-carboxílico

5

10



15

Etapa 1

20

Preparación de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-[1,4]oxazepan

25

Siguiendo la Etapa 1 del procedimiento general anterior, 3,4-difluoronitrobenceno (6,60 g, 41,49 mmol, 4,59 ml) en NMP (40 ml) se enfriá a aproximadamente -20°C (baño de hielo y agua salada). Se añadió base de Hunig (11,53 g, 89,19 mmol, 15,54 ml) y después se añadió HCl de homomorfolina (5,99 g, 43,60 mmol) en porciones durante aprox. 30 min. Después de que se completa la adición, la solución de reacción se agita durante aproximadamente 45 min. a 0°C y la reacción se diluye con H₂O (175 ml) proporcionando un precipitado amarillo. El sólido se recoge por filtración; los sólidos se lavan con H₂O (3x) y se secan con vacío elevado en un embudo buchner toda la noche proporcionando el compuesto del título.

30

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,00-2,06 (m, 2 H) 3,62-3,68 (m, 4 H) 3,74-3,77 (m, 2 H) 3,82-3,85 (m, 2 H) 6,74 (t, J = 9,1 Hz, 1 H) 7,83-7,92 (m, 2 H).

Etapa 2

35

Preparación de 3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina

40

Siguiendo la Etapa 2 del procedimiento general anterior, 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-[1,4]oxazepan (9,15 g, 38,10 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (200 ml) en un agitador Parr y se introduce en atmósfera de H₂ a 344,75 kPa (50 psi) en presencia de Ni Raney durante 15 h. La solución después se filtra y el disolvente se elimina a vacío proporcionando el compuesto del título.

EM-IQPA (m/z+): 211.

45

Etapa 3

Preparación de éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

50

Siguiendo la Etapa 3 del procedimiento general anterior, 3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina (1,00 g, 4,76 mmol) se disuelve en t-butanol (15 ml), se añade glicidato metílico (0,483 g, 5,71 mmol, 0,500 ml), se calienta a aprox 40°C en un baño de aceite, después se añade triflato de litio (0,890 g, 5,71 mmol), después se eleva la temperatura a 70°C y se agita en atmósfera de N₂ a 70°C toda la noche. Después se retira el calor y se añade H₂O; se extrae (2x) con diclorometano, se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El residuo aislado después se disuelve en diclorometano (40 ml), se añade 1-hidroxibenzotriazol (0,354 g, 2,60 mmol) y se agita en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade carbonildiimidazol (0,0,50 g, 3,08 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 35°C en un baño de aceite toda la noche. Después se elimina el calor y se añade más diclorometano, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de amonio y después con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se elimina a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20% de MeOH en diclorometano/diclorometano (0-10% de MeOH al 20% en diclorometano durante 1 h) proporcionando el compuesto del título.

55

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,00-2,03 (m, 2 H) 3,38-3,41 (m, 4 H) 3,78-3,83 (m, 7 H) 4,04 (dd, J=9,2, 5,5 Hz, 1 H) 4,20 (t, J=9,4 Hz, 1 H) 5,01 (dd, J=9,6, 5,3 Hz, 1 H) 6,87 (brs, 1 H) 7,00-7,03 (m, 1 H) 7,30-7,33 (m, 1 H).

60

65

ES 2 335 307 T3

Etapa 4

Preparación de amida del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

5 Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, se disuelve éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico (0,50 g, 1,48 mmol) en 7 ml de MeOH. Se enfriá en un baño de hielo y se añade NH₃ 2 N en MeOH (4,43 ml, 8,87 mmol), se retira el baño de hielo y se agita durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se elimina a vacío. Se añade MeOH y se enfriá en un baño de hielo. Los sólidos resultantes se eliminan por filtración y se lavan con MeOH frío, después con éter dietílico
10 proporcionando el compuesto del título.

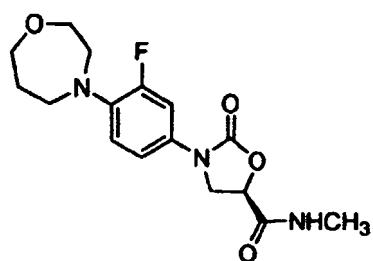
15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,00-2,03 (m, 2 H) 3,38-3,40 (m, 4 H) 3,78-3,83 (m, 4 H) 4,14 (dd, J=9,4, 5,9 Hz, 1 H) 4,21 (t, J=9,6 Hz, 1 H) 4,93 (dd, J=9,8, 5,9 Hz, 1 H) 5,72 (s, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 6,88 (br s, 1 H) 6,98-7,01 (m, 1 H) 7,33 (dd, J=14,8, 2,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

Preparación de metilamida del ácido 3-(fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

20

25



30

35 Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico (0,40 g, 1,07 mmol) (0,32 g, 0,95 mmol) se disuelve en 4 ml de MeOH y se enfriá en un baño de hielo y se añade NH₃ 2 N en MeOH (2,84 ml, 5,67 mmol), se retira el baño de hielo y se agita durante aproximadamente 2 1/2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se elimina a vacío. Se añade MeOH y se enfriá en un baño de hielo. Los sólidos resultantes se eliminan por filtración y se lavan con MeOH frío, después con éter dietílico proporcionando el compuesto del título.

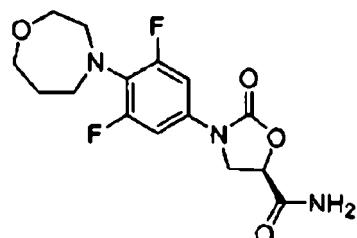
40 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,00-2,03 (m, 2 H) 2,86 (d, J=5,1 Hz, 3 H) 3,38-3,40 (m, 4 H) 3,78-3,83 (m, 4 H) 4,14 (dd, J=9,4, 5,7 Hz, 1 H) 4,20 (t, J=9,6 Hz, 1 H) 4,91 (dd, J=9,8, 5,5 Hz, 1 H) 6,71 (m, 1 H) 6,88 (br s, 1 H) 6,97-7,00 (m, 1 H) 7,33 (dd, J=14,8, 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 5

Preparación de amida del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxa-oxazolidin-5-carboxílico

50

55



60

Etapa 1

Preparación de 4-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)[1,4]oxazepan

65 Siguiendo la Etapa 1 del procedimiento general anterior, 3,4,5-trifluoro nitrobenceno (5,03 g, 28,42 mmol) en MeCN (15 ml) con base de Hunig (10,3 ml, 58,97 mmol) y sal clorhídrica de homomorfolina (4,06 g, 29,5 mmol) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido.

ES 2 335 307 T3

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,02 (quint, 2 H), 3,53-3,58 (m, 4 H), 3,80-3,85 (m, 4 H), 7,73 (ddd, 2 H). EM-IQPA (m/z+): 259 (M+1).

Etapa 2

Preparación de 3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina

Siguiendo la Etapa 2 del procedimiento general anterior, 4-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)[1,4]oxazepan (624,3 mg, 2,42 mmol en THF (50 ml) con níquel Raney (300,0 mg) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,97 (quint, 2 H), 3,23-3,27 (m, 4 H), 3,78 (dd, 2 H), 3,91 (t, 2 H), 6,16-6,21 (m, 2 H). EM-IQPA (m/z+): 229 (M+1).

Etapa 3

Preparación de éster metílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

Siguiendo la Etapa 3 del procedimiento general anterior, 3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina (2,0 g, 8,76 mmol) se hace reaccionar con éster metílico del ácido oxiran-2-carboxílico (843 μl , 9,64 mmol) y triflato de litio (1,6 g, 9,6 mmol) en terc-butanol (27 ml) y más tarde con CDI (1,78 g, 11,0 mmol) en diclorometano (44 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,00 (quint, 2 H), 3,32-3,37 (m, 4 H), 3,71-3,81 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,90 (t, 2 H), 4,07 (dd, 1 H), 4,21 (t; 1 H), 5,06 (dd, 1 H), 7,06-7,11 (m, 2 H). EM-IQPA (m/z+): 357 (M+1).

Etapa 4

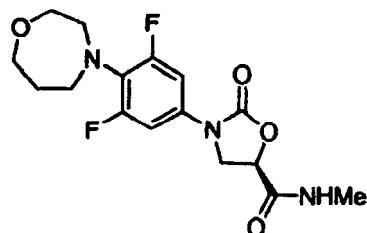
Preparación de amida del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico (6) (151,4 mg, 0,42 mmol) se hace reaccionar con amoniaco en metanol (2 M, 2,1 ml, 4,2 mmol) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00 (quint, 2 H), 3,30-3,35 (m, 4 H), 3,79 (dd, 2 H), 3,91 (1, 2 H), 4,07 (del, 1 H), 4,30 (t, 1 H), 5,07 (dd, 1 H), 7,22-7,28 (m, 2 H). EM-IQPA (m/z+): 342 (M+1).

Ejemplo 6

Preparación de metilamida del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico



Etapa 1

Preparación de metilamida del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico (131,7 mg, 0,37 mmol) se hace reaccionar con metilamina en metanol (2 M, 1,8 ml, 3,7 mmol) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00 (quint; 2 H), 2,91 (d, 3 H), 3,33-3,37 (m, 4 H), 3,80 (dd, 2 H), 3,91 (dd, 2 H), 4,14-4,24 (m, 2 H), 4,97 (dd, 1 H), 6,59 (q, 1 H), 7,06-7,12 (m, 2 H). EM-IQPA (m/z+): 359 (M+1).

ES 2 335 307 T3

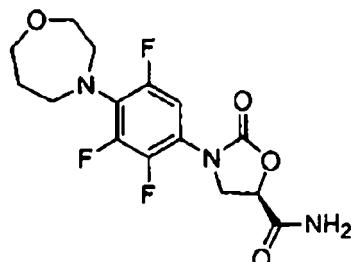
Ejemplo 7

Preparación de amida del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico

5

10

15



20

Etapa 1

Preparación de 4-(2,3,6-trifluoro-4-nitrofenil)-[1,4]oxazepan

Siguiendo la Etapa 1 del procedimiento general anterior, tetrafluoronitrobenceno (6,75 g, 34,60 mmol, 8,29 ml) en NMP (33 ml) se enfriá a a aproximadamente -20°C (baño de hielo y agua salada). Se añade base de Hunig (9,62 g, 74,49 mmol, 12,96 ml) seguido de la adición de homomorfolina HCl (5,00 g, 36,30 mmol) en porciones durante aprox. 30 min. Después de que se completa la adición, la solución de reacción se agita durante 45 min. a 0°C y la reacción se diluye con H₂O (175 ml) proporcionando un precipitado amarillo. El sólido se recoge por filtración; los sólidos se lavan con H₂O (3x) y se secan con vacío elevado en un embudo buchner toda la noche proporcionando el compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,01-2,04 (m, 2 H) 3,58-3,63 (m, 4 H) 3,80-3,84 (m, 4 H) 7,60-7,65 (m, 1 H).

35

Etapa 2

Preparación de 2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina

Siguiendo la Etapa 2 del procedimiento general anterior, 4-(2,3,6-trifluoro-4-nitrofenil)-[1,4]oxazepan (10,42 g, 37,72 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (200 ml) en un agitador Parr y se introduce en una atmósfera de H₂ a 344,75 kPa (50 psi) en presencia de Ni Raney durante 16 h. La solución después se filtra y el disolvente se elimina a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/diclorometano (0-5% de MeOH durante 1 hora y 20 minutos) proporcionando el compuesto del título.

45

EM-IQPA (m/z+): 247.

Etapa 3

Preparación de éster metílico del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico

Siguiendo la Etapa 3 del procedimiento general anterior, se disuelve 2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenilamina (1,00 g, 4,06 mmol) en t-butanol (15 ml), se añade glicidato metílico (0,456 g, 4,47 mmol, 0,39 ml), se calienta a aprox 40°C en un baño de aceite, después se añade triflato de litio (0,697 g, 4,47 mmol), después la temp. se eleva a 70°C y se agita en atmósfera de N₂ a 70°C toda la noche. Se añadieron 0,40 eq más de triflato de litio y se añade glicidato metílico y la mezcla de reacción de nuevo se agita a 70°C toda la noche. Se retira el calor, se deja enfriar, se añade H₂O, se extrae (2x) con diclorometano, las sustancias orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El residuo aislado después se disuelve en diclorometano (30 ml), se añade 1-hidroxibenzotriazol (0,574 g, 4,25 mmol) y se agita en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade carbonildiimidazol (0,788 g, 4,86 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 35°C en un baño de aceite toda la noche. Se retira el calor, se deja enfriar, se diluye con más diclorometano, se lava la fase orgánica con NH₄Cl saturado y después con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, y se concentra. El residuo aislado se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20% de MeOH en diclorometano/diclorometano (0-10% de MeOH al 20% en diclorometano durante 1 h) proporcionando el compuesto del título.

EM-IQPA (m/z+): 375.

ES 2 335 307 T3

Etapa 4

Preparación de amida del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico

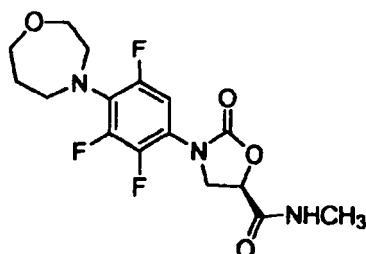
- 5 Siguiendo la Etapa 4 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidine5-carboxílico (0,40 g, 1,07 mmol) se disuelve en 7 ml de MeOH y se enfriá en un baño de hielo y se añade NH₃ 2 N/MeOH (3,21 ml, 6,41 mmol), se retira el baño de hielo y se agita durante aproximadamente 2 1/2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se elimina a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/diclorometano (0-10% de MeOH 10 durante 1 hora y 10 minutos) proporcionando el compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,95-2,00 (m, 2H) 3,37-3,42 (m, 4 H) 3,76-3,78 (m, 2H) 3,84-3,87 (m, 2 H) 4,14 (dd, J=9,4, 5,9 Hz, 1 H) 4,24 (t, J=9,5 Hz, 1 H) 4,98 (dd, J=9,6, 5,9 Hz, 1 H) 5,07 (br s, 1 H) 6,55 (br s, 1 H) 6,96 (ddd, J=12,3, 6,8, 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 8

Preparación de metilamida del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico

20



Siguiendo la Etapa 1 del procedimiento general anterior, éster metílico del ácido 2-oxo- 3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico (0,40 g, 1,07 mmol) se disuelve en 10 ml de MeOH y después se enfriá en un baño de hielo y se añade CH₃NH₂ 2 N/MeOH (4,00 ml, 8,00 mmol), se retira el baño de hielo y se agita durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se elimina a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/diclorometano (0-10% de MeOH durante 1 hora y 10 minutos) proporcionando el compuesto del título.

- 40 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,94-2,00 (m, J=5,9, 5,9, 5,9, 5,9 Hz, 2 H) 2,90 (d, J=4,9 Hz, 3 H) 3,38 (dd, J=9,1,5,2 Hz, 3 H) 3,38 (s, 1 H) 3,75-3,78 (m, 2 H) 3,84- 3,86 (m, 2 H) 4,12 (dd, J=9,2, 5,9 Hz, 1 H) 4,24 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 4,96 (dd, J=9,7, 5,8 Hz, 1 H) 6,58 (brd, 1H), 6,960 (ddd, J=12,3, 7,0, 2,3 Hz, 1 H).

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5

10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^4$;

20

 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ son independientemente H o F; R^4 es H, alquilo C_{1-6} , u O-alquilo C_{1-6} ;

25

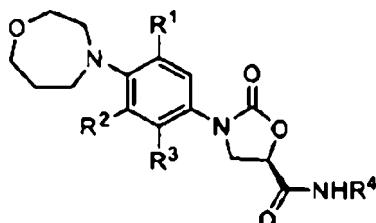
cada línea de puntos “...” es independientemente un enlace simple opcional; y cada vez que aparece, el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por 1-3 halo, OH, O-alquilo C_{1-4} , CN, N_3 , $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ alquilo C_{1-4} , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})$ alquilo C_{1-4} , o $\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-4} .

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula Ia

30

35

40



Ia.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^4 es H, -CH₃, o -CH₂CH₃.

45

4. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^4 es -OCH₃, u -OCH₂CH₃.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es

50

- (1) amida del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico,
- (2) metilamida del ácido 3-(4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico,
- (3) amida del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico,
- (4) metilamida del ácido 3-(3-fluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico,
- (5) amida del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico,
- (6) metilamida del ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico,
- (7) amida del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico, o
- (8) metilamida del ácido 2-oxo-3-(2,3,5-trifluoro-4-[1,4]oxazepan-4-il-fenil)oxazolidin-5-carboxílico.

65

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 335 307 T3

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en terapia.
8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para tratar infecciones bacterianas.
5 9. Uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas.
- 10 10. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que el compuesto se administra por vía oral, parenteral, tópica, rectal, o intranasal.
- 11 11. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.
- 20 13. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que la infección bacteriana se selecciona a partir de infecciones del oído, infecciones oculares, infecciones de las vías respiratorias, infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas, endocarditis bacteriana, osteomielitis, endocarditis o pie diabético.
- 25 14. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que la infección bacteriana es provocada por bacterias gram positivas, bacterias gram negativas, organismos anaeróbicos, y organismos acidorresistentes.
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que la infección bacteriana es provocada por bacterias que comprenden estafilococos, estreptococos, enterococos, haemophilus, moraxella, bacteroides, clostridium, micobacterias, o clamidia.
- 35 16. El compuesto o el uso de la reivindicación 13, en el que estafilococo es *S. aureus* y *S. epidermidis*; en el que el estreptococo es *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*, en el que el enterococo es *E. faecalis*, en el que el haemophilus es *H. influenzae*; en el que la moraxella es *M. catarrhalis*, y en el que la micobacteria es *M. tuberculosis* o *Mycobacterium avium*.
- 40 17. El compuesto de la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, en el que la infección bacteriana es provocada por *S. aureus* con resistencias múltiples.

40

45

50

55

60

65