



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 732**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04713945 .6**
86 Fecha de presentación : **24.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1599471**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Derivados de dihidroisoxazol sustituidos con hidroximetilo útiles como agentes antibióticos.**

30 Prioridad: **01.03.2003 GB 0304723**
08.08.2003 GB 0318607

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Gravestock, Michael B.;**
Hales, Neil J. y
Carcanague, Daniel R.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 305 732 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

Derivados de dihidroisoxazol sustituidos con hidroximetilo útiles como agentes antibióticos.

5 La presente invención se refiere a compuestos antibióticos y, en particular, a compuestos antibióticos que contienen anillos de oxazolidinona y de isoxazolina sustituidos. Esta invención se refiere además a procesos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a su utilización como agentes terapéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 La comunidad microbiológica internacional continúa expresando una preocupación seria respecto a que la evolución de la resistencia a antibióticos podría resultar en cepas frente a las que serán ineficaces los agentes antibacterianos disponibles actualmente. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos Gram-positivos o Gram-negativos. Se considera generalmente que los compuestos antibióticos con una actividad eficaz tanto frente a patógenos Gram-positivos como Gram-negativos tienen un amplio espectro de actividad. Se considera que los com-
15 puestos de la presente invención son eficaces tanto frente a patógenos Gram-positivos como a determinados Gram-negativos.

Los patógenos Gram-positivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos, estreptococos y micobacteria, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son difíciles de tratar y difíciles de erradicar del entorno hospitalario una vez que se han establecido. Los ejemplos de dichas cepas son estafilococos resistentes a meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* con resistencia múltiple.

El antibiótico principal eficaz clínicamente para tratar dichos patógenos Gram-positivos resistentes es la vancomicina. La vancomicina es un glicopéptido y está asociado con varias toxicidades, incluyendo nefrotoxicidad. Además, y lo más importante, también está apareciendo resistencia antibacteriana a la vancomicina y a otros glicopéptidos. Esta resistencia está incrementando a una velocidad estable lo que hace a estos agentes cada vez menos eficaces en el tratamiento de patógenos Gram-positivos. Ahora, también está apareciendo una resistencia incrementada frente a agentes tales como β -lactamas, quinolonas y macrólidos utilizados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, también causadas por determinadas cepas Gram negativas incluyendo *H.influenzae* y *M.catarrhalis*.
30

En la técnica se han descrito determinados compuestos antibacterianos que contienen un anillo de oxazolidinona (por ejemplo, Walter A. Gregory *et al* en J.Med.Chem. 1990, 33, 2569-2578 y 1989, 32(8), 1673-81; Chung-Ho Park *et al* en J.Med.Chem. 1992, 35, 1156-1165). Los compuestos fenil oxazolidinona sustituidos que tienen un sustituyente piridina o pirimidina heterocíclico sustituido en el anillo de fenilo que exhiben actividad antibacteriana se describen en WO 01/94342A. La resistencia bacteriana frente a agentes antibacterianos conocidos puede desarrollarse, por ejemplo, por (i) la evolución de sitios de unión activos en las bacterias que convierten a un farmacóforo previamente activo en menos eficaz o redundante, y/o (ii) la evolución de medios para desactivar químicamente un farmacóforo dado, y/o (iii) la evolución de vías de salida. Por lo tanto, todavía existe una necesidad de encontrar nuevos agentes antibacterianos con un perfil farmacológico favorable, en particular, compuestos que contienen farmacóforos nuevos y más potentes.
40

Adicionalmente, determinados compuestos antibacterianos que contienen un anillo de oxazolidinona tienen actividad frente a la enzima mono-amino oxidasa (MAO), por ejemplo, compuestos con cadenas laterales amidometilo o hidroximetilo en el C-5 del anillo de oxazolidinona. Esto puede dar lugar potencialmente a propiedades indeseables tales como elevación de la presión sanguínea cuando se administra a un paciente o causar potencialmente interacciones fármaco-fármaco. Por lo tanto, todavía existe una necesidad de encontrar nuevos agentes antibacterianos de la clase oxazolidinona con un perfil más favorable frente a MAO.
45

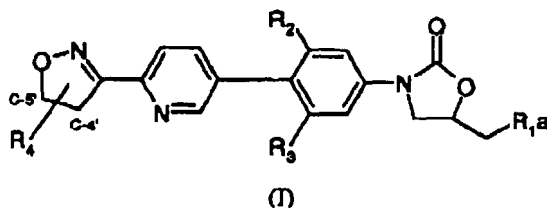
Hemos descubierto una clase de compuestos antibióticos potencialmente bifarmacofóricos que contienen un anillo de oxazolidinona sustituido y un anillo de isoxazolina sustituido que tienen una actividad útil frente a patógenos Gram-positivos incluyendo MRSA y MRCNS y, en particular, frente a varias cepas que exhiben resistencia frente a vancomicina y/o linezolid y frente a cepas de *E. faecium* resistentes a ambos aminoglicósidos y a las β -lactamas utilizadas en clínica, pero también frente a cepas Gram negativas exigentes tales como *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, micoplasma spp. y cepas de clamidias. Los compuestos de la invención también demuestran que una potencia MAO favorable y disminuida puede derivarse de la estereoquímica del sustituyente del anillo de isoxazolina.
50
55

Utilizamos el término "bifarmacofórico" para indicar que los farmacóforos oxazolidinona e isoxazolina sustituidos pueden unirse independientemente a sitios de unión de farmacóforos en el que los sitios pueden ser similares o diferentes, en el que los sitios similares o diferentes pueden estar ocupados simultáneamente o no simultáneamente en un único organismo o en el que la importancia relativa de diferentes modos de unión a los sitios similares o diferentes puede variar entre dos organismos de diferentes géneros. Un ejemplo ilustrativo de unión a dos sitios que son diferentes entre sí es la unión de un farmacóforo a un sitio causando una actividad antibacteriana uniéndose el otro farmacóforo a un sitio que proporciona actividad MAO.
60

65

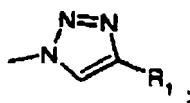
ES 2 305 732 T3

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I),



en la que

R_{1a} es $-NH(C=W)R_5$ o



W es O o S;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CF_3 , OMe, SMe, Me y Et;

R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), cianoalquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C), trihaloalquilo(1-4C), amino, alquil(1-4C)amino, di-alquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)tio, alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), alqueniolo(2-4C), alqueniolo(2-4C), alquiniolo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), cicloalqueniolo(3-6C) y alcoxi(1-4C)carbonilo; y en la que cada vez que aparece un sustituyente R_1 que contiene un resto alquilo, alqueniolo, alquiniolo, cicloalquilo o cicloalqueniolo cada uno de dichos restos está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, OH y CN;

R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo(2-6C) (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro, metoxi, metiltio, azido y ciano), metilo (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro, metoxi, metiltio, hidroxilo, benciloxi, etinilo, alcoxi(1-4C)carbonilo, azido y ciano), 5-halo-2-tienilo, $-N(R_6)(R_7)$, $-OR_6$, $-SR_6$ alqueniolo(2-4C), -alquilarilo(1-8C), per-haloalquilo(1-8C), $-(CH_2)_p$ cicloalquilo(3-6C) y $-(CH_2)_p$ cicloalcanilo(3-6C) en el que p es 0, 1 ó 2;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo(1-4C) (sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o más átomos de halógeno);

en la que R_4 es un sustituyente hidroximetilo en el C-4' del anillo de isoxazolina; o

R_4 es un sustituyente hidroximetilo en el C-5' del anillo de isoxazolina y la estereoquímica en el C-5' del anillo de isoxazolina y en el C-5 del anillo de oxazolidinona se selecciona de manera tal que el compuesto de fórmula (I) es un diastereómero único;

o sales aceptables farmacéuticamente de éste.

Debe entenderse que cuando un sustituyente R_1 que contiene un resto alquilo, alqueniolo, alquiniolo, cicloalquilo o cicloalqueniolo está sustituido en un átomo de carbono disponible con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, OH y CN, la sustitución es tal que se forman compuestos estables químicamente. Por ejemplo, un sustituyente R_1 puede contener de manera admisible un grupo trifluorometilo pero no un grupo trihidroximetilo. La misma convención se aplica siempre que se definen dichos sustituyentes opcionales.

En esta especificación, el término "alquilo" incluye estructuras de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, alquilo (1-4C) incluye propilo e isopropilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. En esta especificación, los términos "alqueniolo" y "cicloalqueniolo" incluyen todos los isómeros posicionales y geométricos. En esta especificación, el término "arilo" es un grupo aromático carbocíclico sin sustituir, en particular, fenilo, 1- y 2-naftilo.

A continuación, aparecen valores particulares y adecuados para determinados sustituyentes y grupos a los que se hace referencia en esta especificación. Estos valores pueden utilizarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones descritas anteriormente o más adelante en la presente memoria. Para evitar cualquier duda, cada especie indicada representa un aspecto particular e independiente de esta invención.

Los ejemplos de *alquilo(1-4C)* incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo; los ejemplos de *alquilo(2-6C)* incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo; los ejemplos de *hidroxialquilo(1-4C)* incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo; los ejemplos de *cianoalquilo(1-4C)* incluyen cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropilo, 2-cianopropilo y 3-cianopropilo; los ejemplos de *haloalquilo(1-4C)* incluyen fluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo y 2-cloroetilo; los ejemplos de *dihaloalquilo(1-4C)* incluyen difluorometilo y diclorometilo; los ejemplos de *trihaloalquilo(1-4C)* incluyen trifluorometilo; los ejemplos de *alquenilo(2-4C)* incluyen vinilo, propenilo, alilo, butenilo; los ejemplos de *alquenilo(2-4C)* incluyen etenilo, prop-2-enilo, but-2-enilo y but-3-enilo; los ejemplos de *alquinilo(2-4C)* incluyen etinilo, prop-2-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo; los ejemplos de *alcoxi(1-4C)carbonilo* incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y pentoxycarbonilo; los ejemplos de *alcoxi(1-4C)* incluyen metoxi, etoxi y propoxi; los ejemplos de *alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C)* incluyen metoximetilo, etoximetilo y propoxietilo; los ejemplos de *alquil(1-4C)amino* incluyen metilamino, etilamino y propilamino; los ejemplos de *di-alquil(1-4C)amino* incluyen dimetilamino, metiletilamino y etilpropilamino; los ejemplos de *alquil(1-4C)tio* incluyen metiltio y etiltio; los ejemplos de *cicloalquilo(3-6C)* incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; los ejemplos de *cicloalquenilo(3-6C)* incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo; los ejemplos de grupos halo incluyen flúor, cloro y bromo; el ejemplo de *-alquil(1-8C)arilo* incluye bencilo; los ejemplos de *-(CH₂)_pcicloalquilo(3-6C)* (p es 0, 1 ó 2) incluyen cicloalquilo(3-6C), metilciclopropilo, etilciclopropilo y metilciclobutilo; los ejemplos de *-cicloalquenilo(CH₂)_p(3-6C)* (p es 0, 1 ó 2) incluyen cicloalquenilo(3-6C), metilciclopropenilo, etilciclopropenilo y metilciclobutenilo.

Las sales aceptables farmacéuticamente adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como metanosulfonato, etanosulfonato, fumarato, succinato, hidrocloreto, citrato, maleato, tartrato y (menos preferiblemente) hidrobromuro. También son adecuadas las sales formadas con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. En otro aspecto, las sales adecuadas son las sales básicas tales como una sal de metal alcalino, por ejemplo, sodio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, una sal de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, N-metil D-glucamina y aminoácidos tales como lisina. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Una sal aceptable farmacéuticamente preferida es la sal de sodio.

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, pueden preferirse las sales que son menos solubles en el disolvente elegido tanto si son aceptables farmacéuticamente o no.

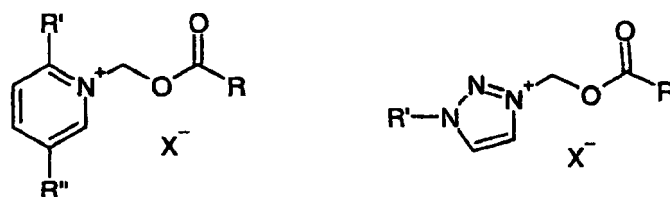
Debe entenderse que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como sin solvatar. Debe entenderse que la presente invención engloba todas dichas formas solvatadas que poseen la actividad farmacéutica reivindicada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un profármaco que se degrada en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto de la invención. Un profármaco puede utilizarse para alterar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético del compuesto parental y puede formarse cuando el compuesto parental contiene un grupo o sustituyente adecuado que puede derivatizarse para formar un profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in-vivo* de un compuesto de la invención y sales aceptables farmacéuticamente de éste.

En la técnica se conocen varias formas de profármacos, para ejemplos véanse:

- Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77 285 (1988); y
- N. Kakeya, *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

Los profármacos adecuados para derivados de piridina o triazol incluyen sales de aciloximetil piridinio o de triazolol, por ejemplo, haluros; por ejemplo profármacos tales como:



(Ref: T.Yamazaki *et al.* 42^a Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002; Resumen F820).

ES 2 305 732 T3

Los profármacos adecuados de grupos hidroxilo son glicósidos, por ejemplo, α - o β -glucósidos, en la configuración D- o L-, tales como el β -D glucósido del Ejemplo 40.

Los profármacos adecuados adicionales de grupos hidroxilo son ésteres de acilo de ésteres de acetal-carbonato de fórmula $\text{RCOOC}(\text{R}, \text{R}')\text{OCO}-$, en la que R es alquilo(1-4C) y R' es alquilo(1-4C) o H. Los profármacos adecuados adicionales son ésteres de carbonato y carbamato $\text{RCOO}-$ y $\text{RNHCOO}-$.

Un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para un grupo hidroxilo se proporciona en la presente memoria en el Ejemplo 6 y en el Ejemplo 7, que son ejemplos de profármacos para el Ejemplo 1. Los ejemplos adicionales de profármacos se proporcionan en los Ejemplos 6 a 55. Estos profármacos son, en la mayoría de los casos, ejemplos de profármacos de ésteres hidrolizables *in-vivo*. Cada uno de los Ejemplos y cada compuesto individual descritos en la presente memoria representa un aspecto separado e independiente de la invención.

Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste que contiene un grupo carboxi o hidroxil es, por ejemplo, un éster aceptable farmacéuticamente que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental.

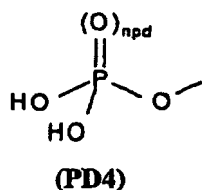
Los ésteres adecuados aceptables farmacéuticamente para carboxi incluyen ésteres de alcoxi(1-6C)metilo, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanilo(1-6C)metilo, por ejemplo, pivaloilo(1-6C)metilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi(3-8C)carbonilo(1-6C), por ejemplo, 1-ciclohexilcarbonilo(1-6C); ésteres de 1,3-dioxolan-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolan-2-ilmetilo; y ésteres de alcoxi(1-6C)carbonilo(1-6C)metilo, por ejemplo, 1-metoxycarbonilo(1-6C)metilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la invención o una sal aceptable farmacéuticamente de éste que contiene un grupo o grupos hidroxil incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato (incluyendo ésteres fosforamídicos cíclicos) y ésteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in-vivo* del éster se degradan para proporcionar el grupo o grupos hidroxil parentales. Los ejemplos de ésteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetilo y 2,2-dimetilpropioniloximetilo. Una selección de grupos que forman un éster hidrolizable *in-vivo* para hidroxil incluye alcanilo(1-10C), benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxi(1-10C)carbonilo (para proporcionar ésteres de alquil carbonato), di-alquil(1-4C)carbamoilo y N-(di-alquil(1-4C)aminoetil)-N-alquilcarbamoilo(1-4C) (para proporcionar carbamatos), di-alquil(1-4C)aminoacetilo, carboxialquil(2-5C)carbonilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen clorometilo o aminometilo, alquil(1-4C)aminometilo y di-(alquil(1-4C))aminometilo, y morfolino o piperazino unidos desde un átomo de nitrógeno del anillo mediante un grupo enlazante metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *in-vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, $\text{R}^{\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo}(1-6\text{C})-\text{CO}-$ (en el que R^{A} es, por ejemplo, benciloxi-alquilo(1-4C) sustituido opcionalmente o fenilo sustituido opcionalmente; los sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en dichos ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(1-4C)piperazino-alquilo(1-4C), piperazino-alquilo(1-4C) y morfolino-alquilo(1-4C).

Los ésteres hidrolizables *in-vivo* adecuados adicionales son los formados a partir de aminoácidos. Por ejemplo, los ésteres formados por reacción de un grupo hidroxil de un compuesto con el ácido carboxílico de un aminoácido. Por el término "aminoácido" en la presente memoria queremos decir cualquier α - u otro aminoácido sustituido natural o de otra forma, es decir, no natural y derivados de éstos tales como los formados por sustitución (por ejemplo, por alquilación en el nitrógeno del grupo amino). La utilización de un aminoácido natural o no natural representa aspectos particulares e independientes de la invención. Los ejemplos de α -aminoácidos y derivados de éstos adecuados son valina, leucina, iso-leucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N-metilglicina, N,N-dimetil glicina, alanina, glutamina, asparagina, prolina y fenilalanina. En una realización, los aminoácidos preferidos son α -aminoácidos naturales y derivados N-alquilados de éstos. Los ejemplos de dichos ésteres hidrolizables *in-vivo* derivados de aminoácidos se proporcionan en los Ejemplos números 26, 41, 42, 46 y 55.

La utilización de aminoácidos que tienen cadenas laterales neutras y/o básicas representan aspectos particulares e independientes de la invención.

Los ésteres hidrolizables *in-vivo* adicionales incluyen ésteres fosforamídicos y también compuestos de la invención en los que cualquier grupo hidroxil libre forma independientemente un éster fosforilo (npd es 1) o fosfirilo (npd es 0) de la fórmula (PD4):

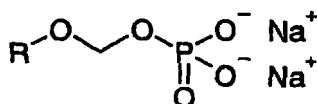


Para evitar cualquier duda, fosfeno es $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; alcoxi(1-4C)(hidroxil)-fosforil es un derivado mono-alcoxi(1-4C) de $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; y di-alcoxi(1-4C)fosforilo es un derivado di-alcoxi(1-4C) de $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

Los intermediarios útiles para la preparación de dichos ésteres incluyen compuestos que contienen un grupo o grupos de fórmula (PD4) en los que uno o los dos grupos -OH en (PD4) está protegido independientemente por alquilo(1-4C) (siendo dichos compuestos también compuestos interesantes por sí mismos), fenilo o fenil-alquilo(1-4C) (estando dichos grupos fenilo sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), nitro, halo y alcoxi(1-4C)).

Así, los profármacos que contienen grupos tales como (PD4) pueden prepararse por reacción de un compuesto de la invención que contiene grupos hidroxilo adecuados con un agente fosforilante protegido adecuadamente (por ejemplo, que contiene un grupo saliente cloro o dialquilamino), seguido de oxidación (si es necesario) y desprotección.

Otros profármacos adecuados incluyen éteres de fosfonooximetilo y sus sales, por ejemplo, un profármaco de R-OH tal como:



Cuando un compuesto de la invención contiene un número de grupos hidroxilo libres, los grupos que no se han convertido en una función del profármaco pueden protegerse (por ejemplo, utilizando un grupo t-butil-dimetilsililo) y desprotegerse posteriormente. También pueden utilizarse métodos enzimáticos para fosforilar o desfosforilar selectivamente funciones alcohol.

Cuando pueden formarse sales aceptables farmacéuticamente de un éster hidrolizable *in-vivo* esto puede conseguirse mediante técnicas convencionales. Así, por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo de fórmula (PD4) pueden ionizarse (parcialmente o totalmente) para formar sales con un número apropiado de contraiones. Así, como ejemplo, si un profármaco de éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la invención contiene dos grupos (PD4) hay cuatro funciones HO-P- presentes en la molécula global, cada una de las cuales puede formar una sal apropiada (es decir, la molécula global puede formar, por ejemplo, una sal de mono-, di-, tri- o tetra-sodio). Un ejemplo no limitativo de sales aceptables farmacéuticamente de profármacos de compuestos de la fórmula (I) se proporciona en los Ejemplos 20 y 26.

Los profármacos adecuados son ésteres hidrolizables *in-vivo* tales como ésteres de alquilo(1-4C); ésteres de alquilo(1-4C) sustituidos con alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alcoxi(1-4C), carboxi, ésteres de alquilo(1-4C), amino, alquil(1-4C) amino, dialquil(1-4C)amino, trialquil(1-4C)amino (que contienen así un átomo de nitrógeno cuaternizado), aminocarbonilo, carbamatos, amidas o grupos heterocíclico (por ejemplo, un éster formado por reacción del grupo hidroxilo de R⁴ con ácido metoxi acético, ácido metoxipropiónico, monometiléster del ácido adípico, ácido 4-dimetilaminobutanoico, ácido 2-metilaminobutanoico, ácido 5-amino pentanoico, β-alanina, N,N-dietilalanina, valina, leucina, iso-leucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina, fenilalanina, ácido nicotínico, ácido nicotínico -N-óxido, ácido pirimidina-carboxílico (por ejemplo, ácido pirimidina-5-carboxílico), ácido pirazina-carboxílico (por ejemplo, ácido pirazina-2-carboxílico), o ácido piperidina-4-carboxílico): ésteres de cicloalquilo(3-6C) (sustituidos opcionalmente con un grupo alcoxi(1-4C)carbonilo, alcoxi o carboxi); carbonatos (por ejemplo, alquil(1-4C)carbonatos y dichos carbonatos sustituidos con alcoxi(1-4C) o dialquil(1-4C)amino); sulfatos; fosfatos y ésteres de fosfato: y carbamatos (véase, por ejemplo, el Ejemplo 10); y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los profármacos adecuados adicionales son los formados por reacción del grupo hidroxilo de R⁴ con carbonatos, particularmente alquil carbonatos sustituidos con alcoxi tales como metoxipropilcarbonato, tal como el Ejemplo 29.

Los profármacos adecuados adicionales son ésteres formados por reacción del grupo hidroxilo de R⁴ con ácido metoxi acético, ácido metoxipropiónico, monometiléster del ácido adípico, ácido 4-dimetilaminobutanoico, ácido 2-metilaminobutanoico, ácido 5-amino pentanoico, β-alanina, N,N-dietilalanina, valina, leucina, iso-leucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina, fenilalanina, ácido nicotínico, ácido nicotínico -N-óxido, ácido pirimidina-5-carboxílico, ácido pirazina-2-carboxílico o ácido piperidina-4-carboxílico, ácido 2-carboxi-ciclohexano-1-carboxílico; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos particulares de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de aminoácidos y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos particulares adicionales de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de ácido 4-dimetilaminobutanoico, ácido 2-metilaminobutanoico, ácido 5-amino pentanoico, β-alanina, N,N-dietilalanina, valina, leucina, iso-leucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina, fenilalanina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

ES 2 305 732 T3

Los compuestos particulares adicionales de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de valina, leucina, iso-leucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina y fenilalanina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos particulares adicionales de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de isoleucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina y prolina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos particulares adicionales de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de isoleucina, N-metil isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina y prolina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos particulares adicionales de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de isoleucina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina y sarcosina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos particulares adicionales de la invención son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados a partir de isoleucina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina y sarcosina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos más preferidos son los ésteres hidrolizables *in-vivo* del Ejemplo 1 y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos; particularmente los ésteres formados por reacción con el grupo ácido carboxílico de cualquier aminoácido como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

En particular, los compuestos más preferidos son los ésteres hidrolizables *in-vivo* del Ejemplo 1 formados por reacción con el grupo ácido carboxílico de iso-leucina, leucina, N,N-dimetil glicina, alanina, fenilalanina, prolina, valina o sarcosina y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

En una realización, un compuesto más preferido es el éster hidrolizable *in-vivo* del Ejemplo 1 formado por reacción con el grupo ácido carboxílico de iso-leucina y las sales aceptables farmacéuticamente de éste.

En particular, un compuesto más preferido es el éster hidrolizable *in-vivo* del Ejemplo 1 formado por reacción con el grupo ácido carboxílico de N,N-dimetil glicina y las sales aceptables farmacéuticamente de éste.

En particular, un compuesto más preferido es el éster hidrolizable *in-vivo* del Ejemplo 1 formado por reacción con el grupo ácido carboxílico de alanina y las sales aceptables farmacéuticamente de éste.

En particular, un compuesto más preferido es el éster hidrolizable *in-vivo* del Ejemplo 1 formado por reacción con el grupo ácido carboxílico de sarcosina y las sales aceptables farmacéuticamente de éste.

En otra realización, los compuestos preferidos son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados por reacción de un compuesto de la fórmula (I) con el grupo ácido carboxílico del ácido nicotínico; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

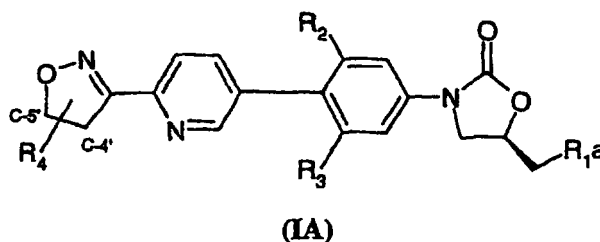
En particular, un compuesto preferido es el éster hidrolizable *in-vivo* del Ejemplo 1 formado por reacción con el grupo ácido carboxílico del ácido nicotínico y las sales aceptables farmacéuticamente de éste.

En otra realización, los compuestos preferidos son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados por reacción de un compuesto de la fórmula (I) con fosfatos; y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

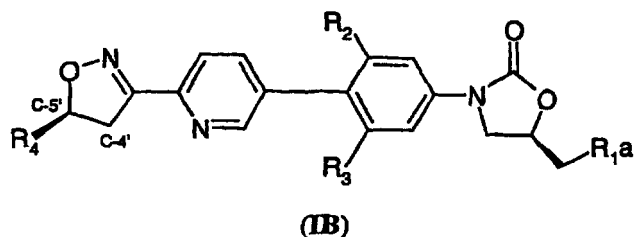
En particular, los compuestos preferidos son los ésteres hidrolizables *in-vivo* del Ejemplo 1 formados por reacción con ácido fosfórico o un éster de éste y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

En otra realización, los compuestos preferidos son ésteres hidrolizables *in-vivo* formados por reacción del Ejemplo 1 con derivados del ácido nicotínico y las sales aceptables farmacéuticamente de éstos.

Los compuestos de la presente invención tienen un centro quiral en la posición C-5 del anillo de oxazolidinona y en la posición C-4 o C-5 del anillo de isoxazolina. El diastereómero activo farmacéuticamente tiene la fórmula (IA):



y un diastereómero preferido tiene la fórmula (IB):



Cuando R_{1a} es 1,2,3-triazol unido por N, el diastereómero puro representado por (IB) tiene la configuración (5*R*) en el anillo de oxazolidinona. Cuando R_{1a} es $-NH(C=O)R_5$, el diastereómero puro representado por (IB) tiene la configuración (5*S*) en el anillo de oxazolidinona. El diastereómero (IB) mostrado anteriormente (R_4 es hidroximetilo) tiene la configuración (5'*S*) en el anillo de isoxazolina. Cuando R_4 está en C-4', se aplica una convención similar a la descrita anteriormente para el sustituyente en C-5'.

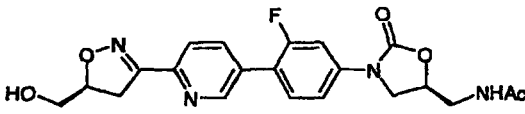
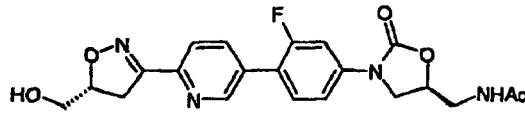
Si se utiliza cualquier mezcla de epímeros en el centro quiral de la oxazolidinona, se requerirá una mayor cantidad (dependiendo de la proporción de los diastereoisómeros) para conseguir el mismo efecto que el mismo peso del enantiómero activo farmacéuticamente.

Además, algunos compuestos de la invención pueden tener otros centros quirales, por ejemplo, en R_{1a} . Debe entenderse que la invención engloba todos dichos ópticos y diastereoisómeros y mezclas racémicas que poseen actividad antibacteriana. Es muy conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis quiral, mediante resolución enzimática, mediante biotransformación o mediante separación cromatográfica) y cómo determinar la actividad antibacteriana como se describe más adelante en la presente memoria.

En la presente invención debe entenderse que un compuesto de la fórmula (1) o una sal de éste puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas en esta especificación pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras. Debe entenderse que la invención engloba cualquier forma tautómera que tiene actividad antibacteriana y no está limitada meramente a una cualquiera de las formas tautómeras utilizadas en los dibujos de las fórmulas.

Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, un diastereómero preferido tiene la fórmula (IB). Los compuestos de la fórmula (IB) demuestran generalmente un perfil MAO más favorable en comparación con el epímero C-5'. Los ejemplos de actividad MAO de los compuestos preferidos de la invención se proporcionan a continuación en comparación con sus epímeros C-5' mostrando que el epímero (5'*S*) tiene el valor K_i más alto (menor potencia).

Ejemplo	Estructura	MAO-A K_i
No		(μM)
1		20
2		0,7

Ejemplo	Estructura	MAO-A Ki
No		(μM)
3		9
4		3

También debe entenderse que determinados compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención engloba todas dichas formas solvatadas que poseen actividad antibacteriana.

También debe entenderse que determinados compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo y que la invención engloba todas dichas formas que poseen actividad antibacteriana.

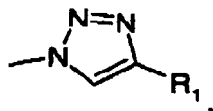
Como se ha indicado anteriormente, hemos descubierto un conjunto de compuestos que tienen una buena actividad frente a un amplio espectro de patógenos Gram-positivos incluyendo organismos que se sabe que son resistentes a los antibióticos más habitualmente utilizados, junto con actividad frente a patógenos Gram negativos exigentes tales como *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma* y cepas de *Chlamidia*. Los compuestos siguientes poseen propiedades farmacéuticas y/o físicas y/o farmacocinéticas preferidas. En particular, los compuestos siguientes poseen una potencia MAO favorable y disminuida.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención comprenden un compuesto de la invención, o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en el que los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los valores descritos anteriormente en la presente memoria o cualquiera de los valores siguientes (que pueden utilizarse cuando resulte apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones descritas anteriormente o más adelante en la presente memoria).

En un aspecto se proporciona un compuesto de la fórmula (I). En otro aspecto se proporciona una sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto de la fórmula (I). En otro aspecto se proporciona un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la fórmula (I). En un aspecto adicional se proporciona una sal aceptable farmacéuticamente de un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

En un aspecto, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor. En una realización, R_2 y R_3 son ambos hidrógeno. En otra realización, R_2 es hidrógeno y R_3 es flúor.

En un aspecto R_1 es



que es un 1,2,3-triazol unido por N que está sustituido en la posición 4 con R_1 .

En otro aspecto R_1 es $-\text{NH}(\text{C}=\text{W})\text{R}_5$.

En un aspecto W es oxígeno. En otro aspecto, W es azufre.

En una realización, R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo(2-4C).

En otra realización, R_1 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo(2-4C).

En otra realización, R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo(2-4C).

ES 2 305 732 T3

En otra realización, R_1 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo(2-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquinilo(2-4C).

En otra realización, R_1 se selecciona de halógeno, ciano, haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquinilo(2-4C).

Los valores adecuados para R_1 son hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, metilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo y diclorometilo, etinilo y propinilo.

Los valores adecuados adicionales para R_1 son cloro, bromo, fluoro, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo y diclorometilo, etinilo y propinilo.

Los valores adecuados adicionales para R_1 son hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo.

Los valores adecuados adicionales para R_1 son hidrógeno, cloro, bromo y fluorometilo.

Los valores adecuados adicionales para R_1 son cloro, bromo, metilo y fluorometilo.

Los valores adecuados adicionales para R_1 son cloro, bromo y fluorometilo.

Cuando W es O, adecuadamente R_5 se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo. Convenientemente, cuando W es O, R_5 se selecciona de etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

Cuando W es S, adecuadamente R_5 se selecciona de alquilo(1-4C) (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro y metoxi), $-N(R_6)(R_7)$ y $-OR_6$. Más adecuadamente, cuando W es S, R_5 se selecciona de NH_2 , $-NHMe$, $-OMe$, $-SMe$ y metilo.

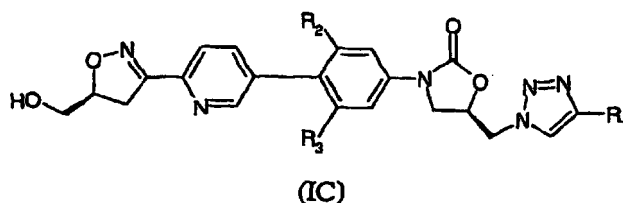
En un aspecto R_4 es un sustituyente en C-4'. En otro aspecto R_4 es un sustituyente en C-5'.

Cuando R_4 es un sustituyente en C-4', en un aspecto el anillo de isoxazolina tiene la configuración (4'S). En otro aspecto, cuando R_4 es un sustituyente en C-4', el anillo de isoxazolina tiene la configuración (4'R).

Cuando R_4 es un sustituyente en C-5', en un aspecto el anillo de isoxazolina tiene la configuración (5'S). En otro aspecto, cuando R_4 es un sustituyente en C-5', el anillo de isoxazolina tiene la configuración (5'R). Preferiblemente, el anillo de isoxazolina tiene la configuración (5'S).

En un aspecto, R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (IC), o una sal o un éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste:



en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquinilo(2-4C).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IC) o una sal o un éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de halógeno, ciano, haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquinilo(2-4C).

ES 2 305 732 T3

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IC) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, metilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, etinilo y propinilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IC) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IC) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

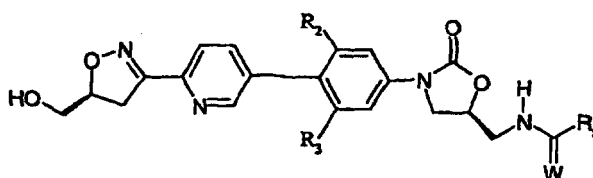
R_1 se selecciona de cloro, bromo y fluorometilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IC) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno y metilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (ID) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste,



(ID)

en la que

W es O;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_5 se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (ID) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

W es O;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_5 se selecciona de etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

ES 2 305 732 T3

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (ID) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

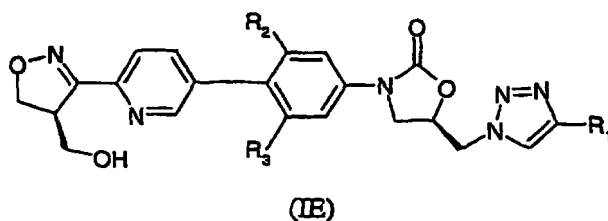
W es S;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₅ se selecciona de alquilo(1-4C) (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro y metoxi), -N(R₆)(R₇) y -OR₆;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IE) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste,



en la que

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo(2-4C).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IE) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

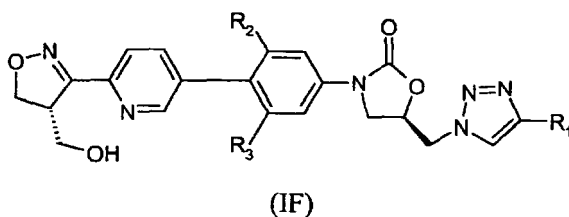
R₁ se selecciona de halógeno, ciano, haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo(2-4C).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IE) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₁ se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, metilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, etinilo y propinilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IF) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste,



ES 2 305 732 T3

en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

5 R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), halógeno, dihaloalquilo(1-4C) y alquinilo(2-4C).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IF) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

10

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de halógeno, ciano, haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquinilo(2-4C).

15

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IF) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

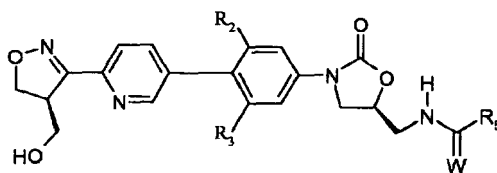
20

R_1 se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, metilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, etinilo y propinilo.

25

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IG) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste,

30



35

(IG)

40

en la que

W es O;

45

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_5 se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

50

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IG) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

W es S;

55

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

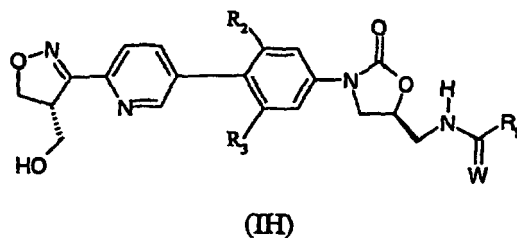
R_5 se selecciona de alquilo(1-4C) (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro y metoxi), $-N(R_6)(R_7)$ y $-OR_6$;

60

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

65

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IH) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que



en la que

W es O;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₅ se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (IH) o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste, en la que

W es S;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₅ se selecciona de alquilo(1-4C) (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro y metoxi), -N(R₆)(R₇) y -OR₆;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen los compuestos descritos en los ejemplos siguientes, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente de la invención. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un compuesto descrito en uno cualquiera de los ejemplos siguientes, o una sal o solvato o un éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste (y, en particular, compuestos y sales de éste); y su utilización como un medicamento (como se describe en la presente memoria).

Sección del proceso

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la invención o una sal o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste. Se apreciará que durante parte de los procesos siguientes determinados sustituyentes pueden requerir protección para impedir su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuando se requiere dicha protección y cómo pueden ponerse dichos grupos protectores y eliminarse posteriormente.

Para ejemplos de grupos protectores véase cualquiera de los textos generales en la materia, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora Greene & Peter Wuts (publisher John Wiley & Sons). Los grupos protectores se pueden eliminar por cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como resulte apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en la molécula.

Así, si los reactantes incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo, benciloxycarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo, benzilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, puede eliminarse un grupo acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse,

por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoiilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variará necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoiilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, puede eliminarse un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio o, por ejemplo, un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón. También pueden utilizarse resinas como grupo protector.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales muy conocidas en la técnica química.

Un compuesto de la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente o un éster hidrolizable *in vivo* de éste, puede prepararse por cualquier proceso que se sabe que se puede aplicar a la preparación de compuestos relacionados químicamente. Dichos procesos, cuando se utilizan para preparar un compuesto de la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente o un éster hidrolizable *in vivo* de éste, se proporcionan como una característica adicional de la invención y se ilustran por los ejemplos representativos siguientes. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). La preparación de dichos materiales de partida se describe en los Ejemplos adjuntos no limitativos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la experiencia corriente de un químico orgánico. La información sobre la preparación de los materiales de partida necesarios o de compuestos relacionados (que pueden adaptarse para formar los materiales de partida necesarios) también puede encontrarse en las Publicaciones de Solicitud de Patente siguientes, WO 94-13649; WO 98-54161; WO 99-64416; WO 99-64417; WO 00-21.960; WO 01-40222.

El químico orgánico experto será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y referenciada en las referencias anteriores, y en los Ejemplos adjuntos a éstas y también en los Ejemplos de la presente memoria, para obtener los materiales de partida y productos necesarios.

Así, la presente invención también proporciona que los compuestos de la invención y las sales y los ésteres hidrolizables *in-vivo* aceptables farmacéuticamente de éstos, pueden prepararse por un proceso (a) a (i) como sigue (en el que las variables son como se ha definido anteriormente a no ser que se indique otra cosa):

- a) por modificación de un sustituyente en, o introducción de un sustituyente en otro compuesto de la invención utilizando química estándar (véase, por ejemplo, Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees); por ejemplo:

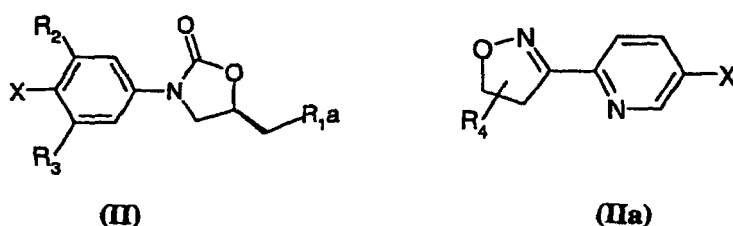
un grupo hidroxilo puede convertirse en un grupo acilamino o tioacilamino, por ejemplo, un grupo acetamida (sustituido o protegido opcionalmente en el átomo de nitrógeno amido); en un grupo aciloxi, por ejemplo, un grupo acetoxi; un grupo heterociclilo unido mediante nitrógeno (sustituido opcionalmente en un carbono distinto de un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno de unión del anillo), por ejemplo, un grupo 1,2,3-triazol-1-ilo sustituido opcionalmente en 4; teniendo lugar dichas conversiones del grupo hidroxilo directamente (por ejemplo, por acilación o reacción de Mitsunobu) o mediante la mediación de uno o más derivados (por ejemplo, un mesilato o una azida); un grupo aciloxi puede convertirse en un grupo hidroxilo o en grupos que pueden obtenerse a partir de un grupo hidroxilo (directamente o mediante la mediación de un grupo hidroxilo);

un grupo acilamino o grupo tioacilamino puede convertirse en otro grupo acilamino o grupo tioacilamino; en un grupo heterocicililamino (sustituido o protegido opcionalmente en el átomo de nitrógeno del amino); un grupo heterociclilo unido mediante nitrógeno (sustituido opcionalmente en un carbono distinto de un carbono adyacente al átomo de nitrógeno de unión), por ejemplo, un grupo 1,2,3-triazol-1-ilo sustituido opcionalmente en 4; teniendo lugar dichas conversiones del grupo acilamino directamente o mediante la mediación de uno o más derivados tales como un grupo amino;

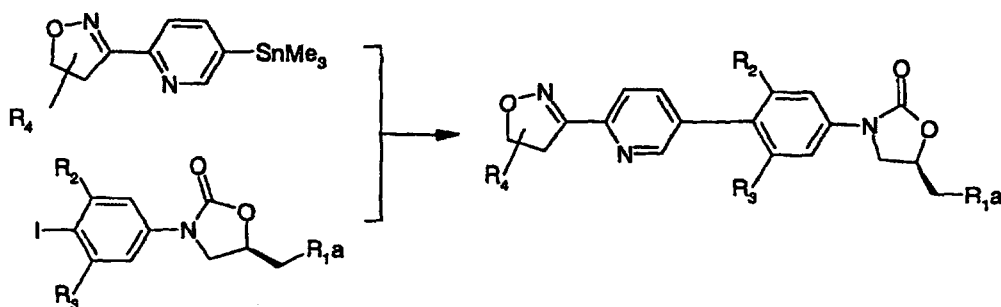
un grupo heterociclilo unido mediante nitrógeno (sustituido opcionalmente en un carbono distinto de un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno de unión del anillo) puede convertirse en otro grupo heterociclilo unido mediante nitrógeno (sustituido opcionalmente en un carbono distinto de un

átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno de unión del anillo) mediante la introducción de un nuevo sustituyente del anillo o mediante la refuncionalización de un sustituyente existente del anillo, por ejemplo, modificando el sustituyente en 4 de un grupo 1,2,3-triazol-1-ilo sustituido en 4.

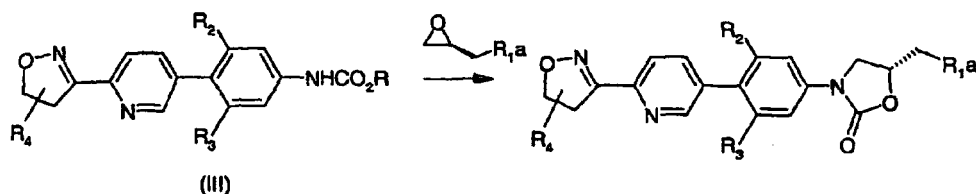
- b) por reacción de una parte de un compuesto de fórmula (II) (en la que X es un grupo saliente útil en acoplamiento con paladio [0], por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestano, trialcoxisililo, o un resto de ácido borónico) con una parte de un compuesto IIa, de nuevo con un grupo saliente X, de manera tal que el enlace piridil-fenilo reemplaza los enlaces fenil-X y piridil-X; actualmente dichos métodos son muy conocidos, véanse por ejemplo S.P. Stanforth, *Catalytic Cross-Coupling Reactions in Biaryl Synthesis*, Tetrahedron, 54, 1998, 263-303; J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 509-524; N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483; D. Baranano, G. Mann, y J.P. Hartwig, *Current Org. Chem.*, 1997, 1, 287-305; S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, 54 1998, 263-303; P.R. Parry, C. Wang, A.S. Batsanov, M.R. Bryce; y B. Tarbit, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 7541-7543;



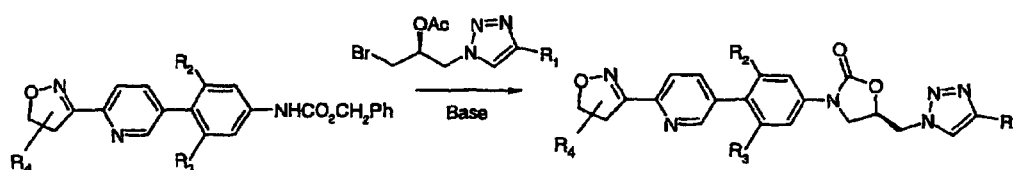
el grupo saliente X puede ser el mismo o diferente en las dos moléculas (II) y (IIa); por ejemplo:



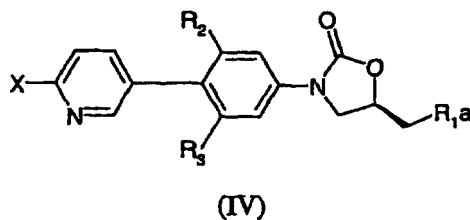
- c) por reacción de un derivado piridil-fenil carbamato (III) con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo de oxazolidinona;



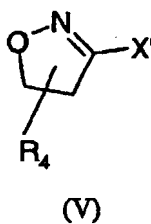
las variaciones en este proceso en las que el carbamato se reemplaza por un isocianato o por una amina y/o en las que el oxirano se reemplaza por un reactivo equivalente $X-CH_2CH(O-\text{protegido opcionalmente})CH_2R_1$ en la que X es un grupo que se puede desplazar también son muy conocidas en la técnica, por ejemplo,



(d) por reacción de un compuesto de fórmula (IV):



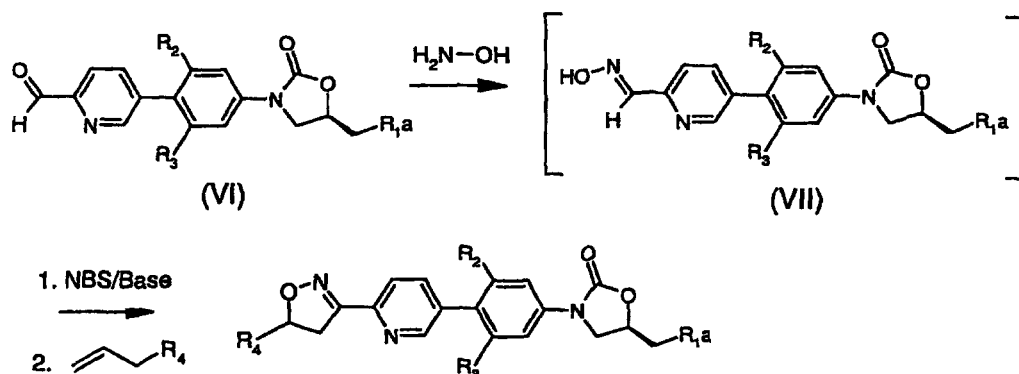
en la que X es un sustituyente reemplazable - tal como cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestaño, trialcoxisililo o un resto de ácido borónico con un compuesto de la fórmula (V):



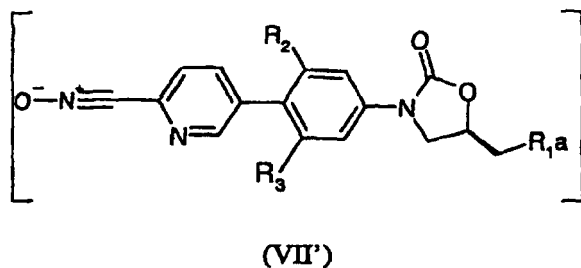
en la que X' es un sustituyente reemplazable (tal como cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestaño, trialcoxisililo o un resto de ácido borónico);

en la que los sustituyentes X y X' se eligen para ser pares complementarios de sustituyentes que se sabe en la técnica que son adecuados como sustratos complementarios para reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición tales como paladio(0);

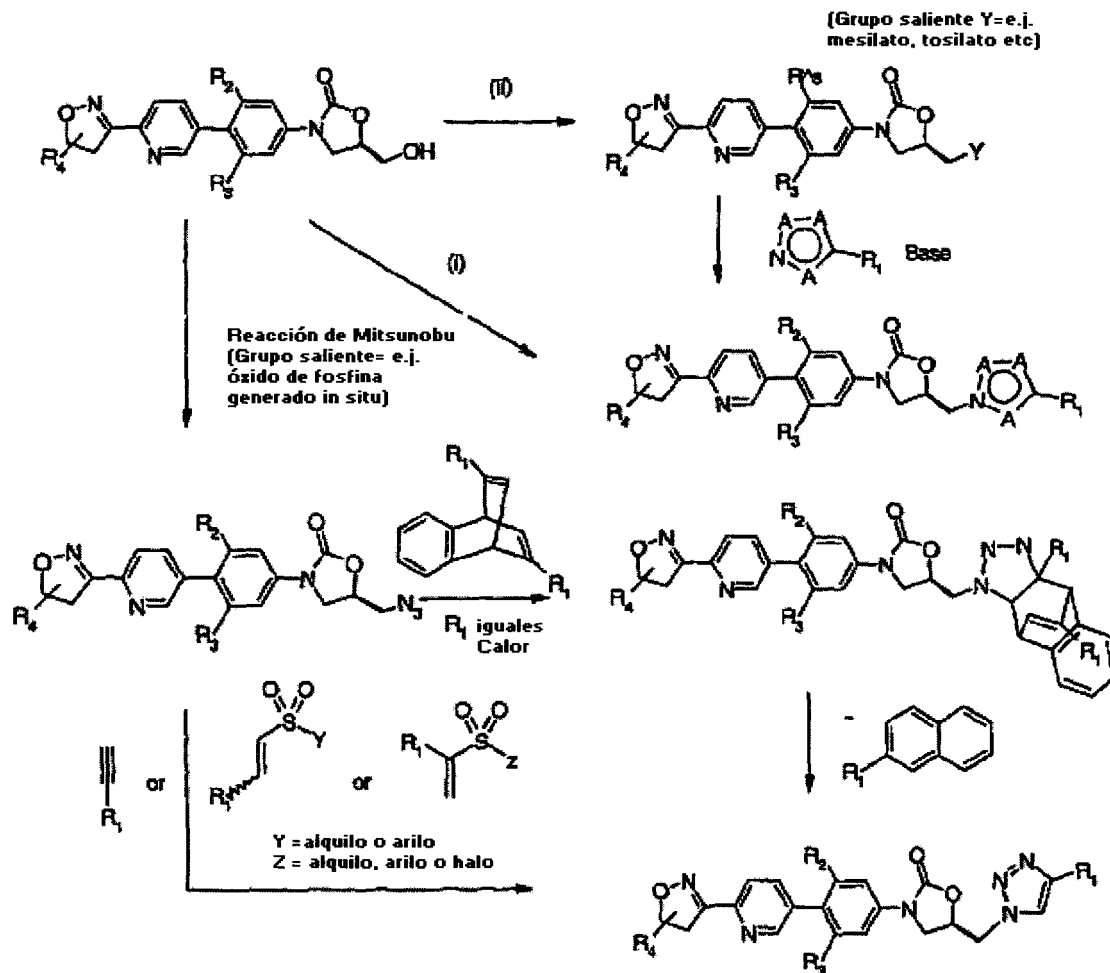
e) por reacción de un derivado 3-piridilfenilbiaril aldehído (VI) para formar un anillo de isoxazolina en la posición heteroarilo no desarrollada;



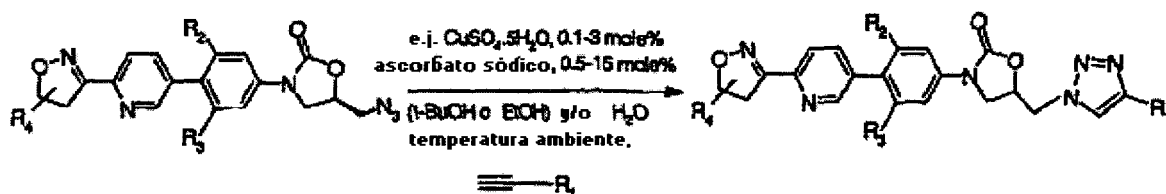
las variaciones en este proceso en las que el intermedio reactivo (un óxido de nitrilo VII') se obtiene por un proceso distinto de la oxidación de una oxima (VII) son muy conocidas en la técnica;



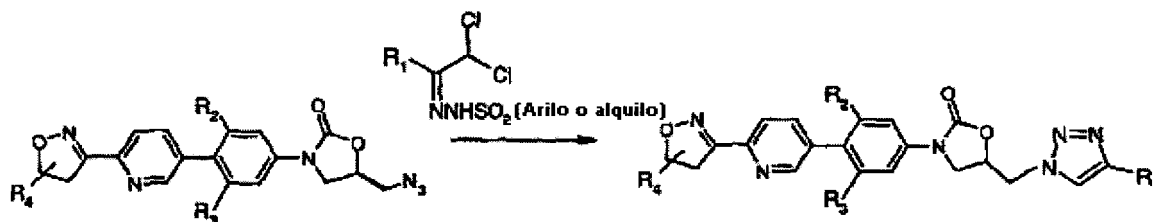
- f) cuando R_1 es un 1,2,3-triazol unido por N, por formación del anillo de triazol a partir de un intermedio funcionalizado adecuadamente en el que el sistema de anillo de isoxazol-piridil-fenilo está ya formado, por ejemplo, como ilustra en el esquema:



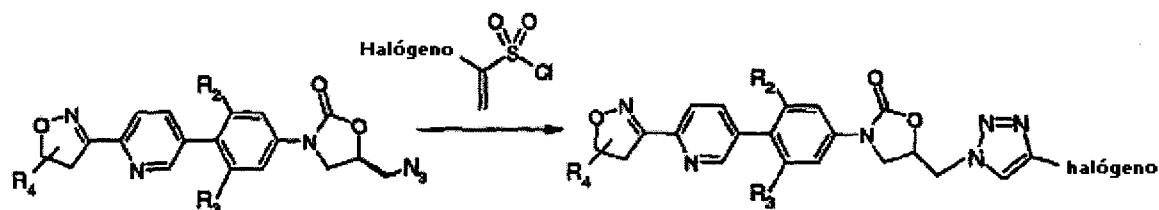
- g) para R_1 como un 1,2,3-triazol, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por cicloadición a través de la azida a acetilenos, por ejemplo, haciendo reaccionar azidometil oxazolidinonas con alquinos terminales utilizando catálisis con Cu(I), por ejemplo, en disolución alcohólica acuosa a temperaturas ambientes para proporcionar 1,2,3-triazoles sustituidos en 4 (V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, y K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596-2599):



- h) para R_1 a como 1,2,3-triazol sustituido en 4, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar aminometiloxazolidinonas con sulfonilhidrazonas de 1,1-dihalocetona (Sakai, Kuni hazu; Hida, Nobuko; Kondo, Kiyosi; Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 1986, 179-183; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto, Daiei; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hido, Noboko EP 103840 A2 19840328);



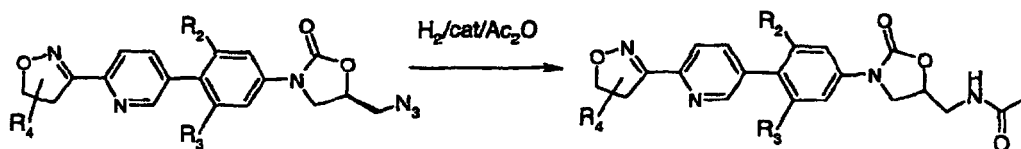
- i) para R_1 a como 1,2,3-triazoles halogenados en 4, los compuestos de fórmula (I) también pueden obtenerse haciendo reaccionar azidometil oxazolidinonas con cloruros de halovinilsulfonilo a una temperatura entre 0°C y 100°C , bien sin disolvente o en un diluyente inerte tal como clorobenceno, cloroformo o dioxano;



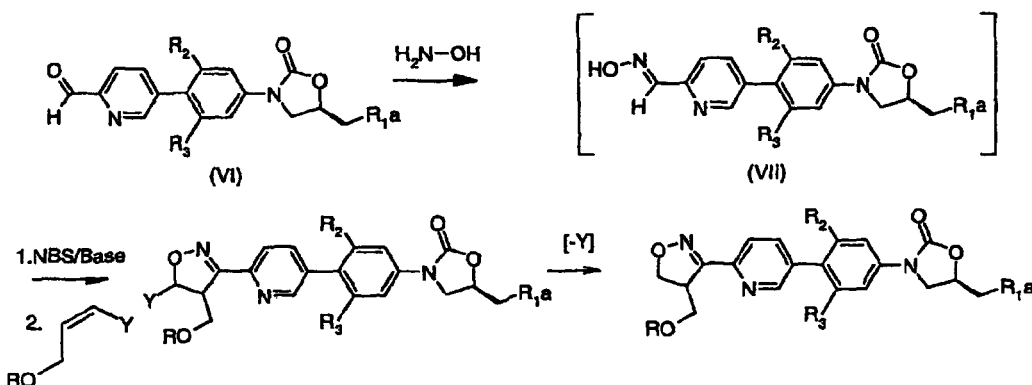
en el caso en el que el halógeno en el reactivo cloruro de vinilsulfonilo mostrado anteriormente es bromo véase C. S. Rondestvedt, Jr. y P.K. Chang, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6532-6540; preparación de cloruro de 1-bromo-1-etenosulfonilo por C. S. Rondestvedt, Jr., J. Amer. Chem. Soc., 76, 1954, 1926-1929);

la reacción de cicloadición con cloruro de 1-cloro-1-etenosulfonilo con un derivado de azida en un proceso para formar un compuesto de la fórmula (I) en la que R_1 a es 4-cloro-1,2,3-triazol se lleva a cabo a 0°C y 100°C , preferiblemente a temperatura ambiente, bien en un disolvente inerte, preferiblemente clorobenceno, cloroformo o dioxano o, más preferiblemente, sin disolvente.

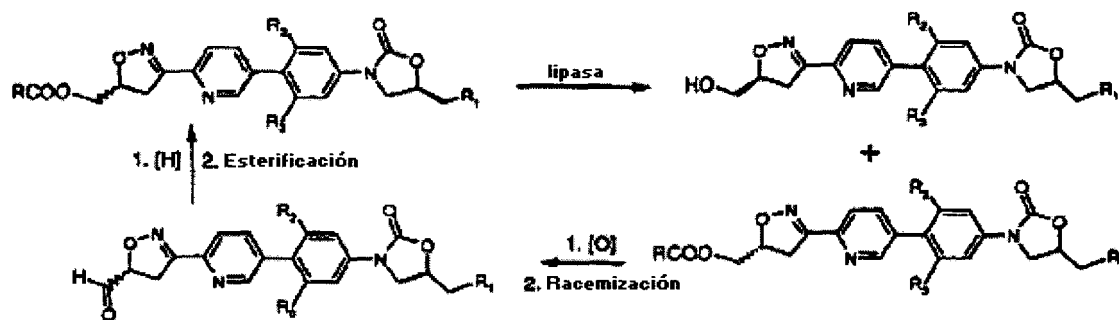
- j) para R_1 a como NHCOCH_3 , los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos convencionales descritos en la técnica anterior (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Upjohn WO 97/37980); o, por ejemplo, como se ilustra a continuación:



- k) para R_4 en C'4, puede utilizarse una olefina disustituida adecuadamente en la que Y es un grupo director regioselectivo en la cicloadición que se elimina posteriormente en una etapa final (por ejemplo, $\text{Si}(\text{R})_3$); por ejemplo, cuando R_4 es un resto alcoxi metilo, puede utilizarse una forma de olefina Z- o E- como se ilustra a continuación en la forma Z:



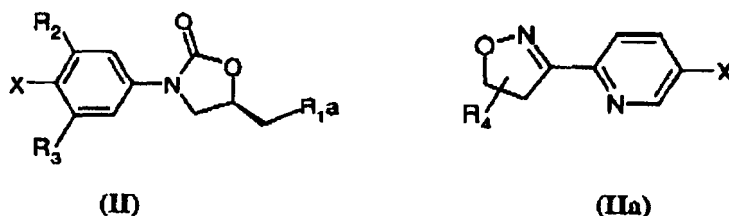
- 1) una vía alternativa para obtener un epímero único preferido hidroxialquil R_4 en C4' o C5' es mediante la hidrólisis por esterasa enantioselectiva de una mezcla racémica de los ésteres en ese centro pro-quiral, en el que el isómero no deseado puede reciclarse, por ejemplo:



y posteriormente, si es necesario:

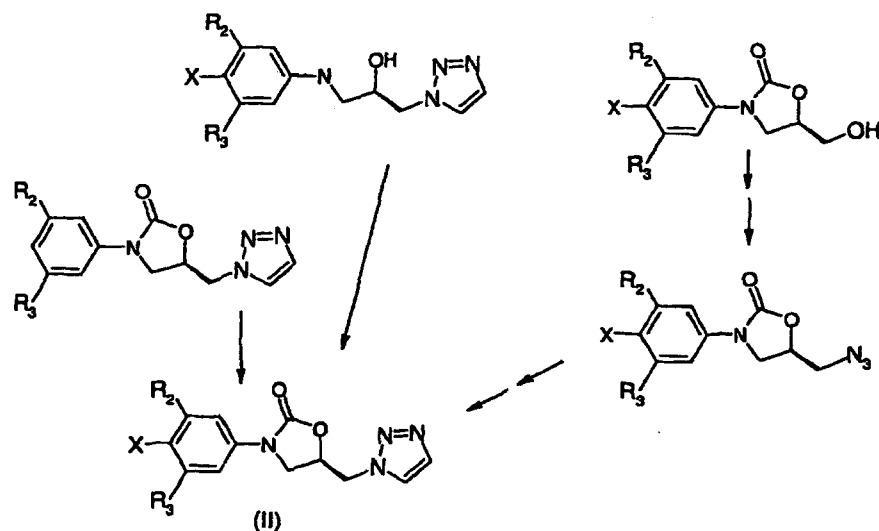
- eliminar cualquier grupo protector;
- formar un éster hidrolizable *in-vivo*; y/o
- formar una sal aceptable farmacéuticamente.

La formación de los compuestos de fórmulas (II) y (IIa) como se ha utilizado en b) anteriormente:

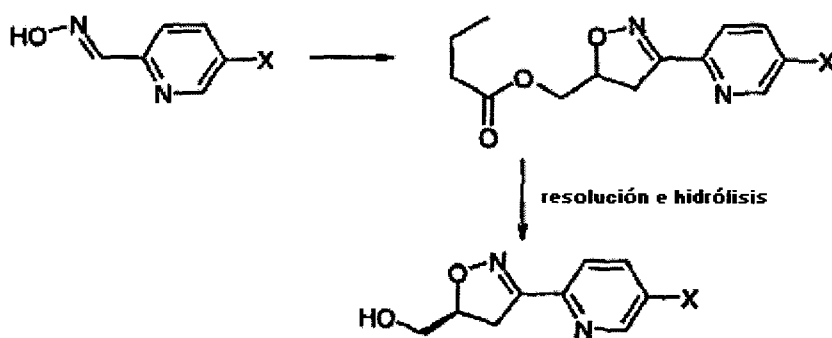


en la que cada X es independientemente un grupo saliente útil en acoplamiento con paladio [0], por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestaño, trialcoxisililo, o un resto de ácido borónico puede llevarse a cabo por cualquier método conocido en la técnica para ensamblar dichos tipos de compuestos.

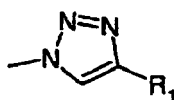
Por ejemplo, cuando R_{1a} es un anillo de triazol, el sistema de 3 anillos de un compuesto de fórmula (II) puede ensamblarse de diferentes maneras como se ilustra a continuación para el triazol no sustituido. Pueden utilizarse procesos similares para triazoles sustituidos y otros valores de R_{1a} . Se apreciará que X en la fórmula (II) como se muestra en el esquema que aparece a continuación puede ser el mismo durante el ensamblaje del sistema de 3 anillos o puede alterarse en un punto apropiado antes del acoplamiento con el compuesto de fórmula (IIa); por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en la que X es I o Br puede convertirse en un compuesto en el que X es un ácido o éster borónico o un derivado trimetilestaño y acoplarse con un compuesto de fórmula (IIa) con un sustituyente X adecuado, por ejemplo, Br o I. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (IIa) en la que X es un ácido o éster borónico, o un derivado trimetilestaño, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (In en la que X es un derivado halo adecuado tal como I o Br.



Los compuestos de fórmula (IIa) pueden derivarse de un derivado de piridina sustituido con oxima como se muestra a continuación, en la que X es Br o I. El derivado de oxima en sí mismo puede derivar de derivados simples halopiridina a través de aldehído-halopiridinas. El centro quiral del anillo de isoxazol puede introducirse por cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, por resolución de un grupo éster, por ejemplo, utilizando una enzima tal como una lipasa, para conseguir selectividad. Este proceso se ilustra a continuación para un éster de butilo, sin embargo, se apreciará que pueden utilizarse otros ésteres de alquilo o alqueniolo y que la resolución e hidrólisis pueden conseguirse en una única etapa por hidrólisis selectiva del éster catalizada por una enzima. Se apreciará que X en la fórmula (IIa) como se muestra en el esquema que aparece a continuación puede ser el mismo durante el ensamblaje del sistema de 2 anillos o puede alterarse en un punto apropiado antes del acoplamiento con el compuesto de fórmula (II);



Los compuestos de la fórmula (II) en la que X es un ácido o éster borónico son nuevos y forman un aspecto independiente de la invención. Los compuestos particulares de este aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (II) en la que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y F, R₁ es



y R₁ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo(1-4C); más particularmente, R₁ se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-4C).

Los compuestos de la fórmula (IIa) en la que X es un ácido o éster borónico son nuevos y forman un aspecto independiente de la invención. Los compuestos particulares de este aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (IIa) en la que R₄ es un sustituyente hidroximetilo en C-4' o C-5' del anillo de isoxazolina, más particularmente R₄ es un sustituyente en C-5', aún más particularmente en el que el compuesto de fórmula (IIa) es un único estereoisómero.

Debe entenderse que "X es un ácido o éster borónico" significa que X es el grupo -B(OR^A)(OR^B), en el que R^A y R^B se seleccionan independientemente de hidrógeno y un grupo alquilo(1-4C) (tal como metilo, etilo e isopropilo) o R^A y R^B juntos forman un puente de 2 ó 3 carbonos entre los dos átomos de oxígeno unidos al átomo de boro para formar un anillo de 5 ó 6 miembros respectivamente (en el que el puente de 2 ó 3 carbonos está sustituido opcionalmente con

ES 2 305 732 T3

1 a 4 grupos metilo, por ejemplo, para formar un puente 1,1,2,2-tetrametiletileno), o R^A y R^B juntos forman un grupo 1,2-fenilo (proporcionando de esta manera un éster de catecol).

5 La eliminación de cualquier grupo protector, la formación de una sal aceptable farmacéuticamente y/o la formación de un éster hidrolizable *in vivo* u otro profármaco están dentro de la capacidad de un químico orgánico ordinario utilizando técnicas estándar. Además, los detalles de estas etapas, por ejemplo, la preparación de profármacos de ésteres hidrolizables *in-vivo* se ha proporcionado, por ejemplo, en la sección anterior de dichos ésteres.

10 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica durante una etapa de reacción adecuada) o por resolución de una forma racémica del compuesto o intermedio utilizando un procedimiento estándar o por separación cromatográfica de los diastereoisómeros (cuando se produzcan). Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de compuestos y/o intermedios ópticamente activos.

15 De manera similar, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como material de partida o por resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios utilizando un procedimiento estándar.

20 Según una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente o éster hidrolizable *in-vivo* de éste para utilizarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

25 La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente o éster hidrolizable *in-vivo* de éste, para utilizarse como medicamento; y la utilización de un compuesto de la invención de la presente invención, o una sal aceptable farmacéuticamente o éster hidrolizable *in-vivo* de éste, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

30 Con el fin de utilizar un compuesto de la invención, un éster hidrolizable *in-vivo* o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, incluyendo una sal aceptable farmacéuticamente de un éster hidrolizable *in-vivo* (de aquí en adelante en esta sección referido a composición farmacéutica “un compuesto de esta invención”) para el tratamiento terapéutico (incluyendo profiláctico) de mamíferos, incluyendo los seres humanos, en particular en el tratamiento de infecciones, se formula normalmente según la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

35 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un éster hidrolizable *in-vivo* o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, incluyendo una sal aceptable farmacéuticamente de un éster hidrolizable *in-vivo* y un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

40 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, tabletas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones (de lípidos), polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como polvo finamente dividido o aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como disolución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como supositorio para dosificación rectal).

50 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saporíferos y/o conservantes.

55 Los excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden no estar recubiertas o estar recubiertas bien para modificar su disgregación y la absorción posterior del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

60 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen en general el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilce-

lulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo poli(estearato de oxietileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saporíferos y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden conservar estas composiciones por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua contienen en general el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ejemplifican agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por los mencionados ya anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saporífero y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.

Una composición farmacéutica que se va a dosificar intravenosamente puede contener ventajosamente (por ejemplo, para incrementar la estabilidad) un agente bactericida, antioxidante o reductor adecuado o un agente secuestrante adecuado.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo bien como aerosol que contiene gotitas sólidas finamente divididas o líquidas. Se pueden usar propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo para aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para más información sobre formulación se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación deseada para administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 1 mg a 1 g de agente activo mezclada con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1g de un ingrediente activo. Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para administración oral en forma unitaria de dosificación, por ejemplo, un comprimido o cápsula que contiene entre 1 mg y 1 g de un compuesto de esta invención, preferiblemente entre 100 mg y 1 g de un compuesto. Se prefiere especialmente un comprimido o cápsula que contiene entre 50 mg y 800 mg de un compuesto de esta invención, particularmente en el intervalo 100 mg a 500 mg.

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, por ejemplo, una inyección que contiene entre 0,1% p/v y 50% p/v (entre 1 mg/ml y 500 mg/ml) de un compuesto de esta invención.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis diaria intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0,5 mgkg⁻¹ a 20 mgkg⁻¹ de un compuesto de esta invención, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. En otra realización, se administra una dosis diaria de 5 mgkg⁻¹ a 20 mgkg⁻¹ de un compuesto de esta invención. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse mediante una inyección en bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua durante un periodo de tiempo. Alternativamente, cada paciente puede recibir una dosis diaria oral que puede ser aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener (es decir, mediante co-formulación) o co-administrarse (simultáneamente, secuencialmente o separadamente) con uno o más fármacos conocidos seleccionados de otros agentes antibacterianos útiles clínicamente (por ejemplo, β -lactamas, macrólidos, quinolonas o aminoglicósidos) y/o otros agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un triazol o anfotericina antifúngica). Éstos pueden incluir carbapenemos, por ejemplo, meropenem o imipenem, para ampliar la eficacia terapéutica. Los compuestos de esta invención también pueden co-formularse o co-administrarse con productos proteicos bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI) o inhibidores de la bomba de salida para mejorar la actividad frente a bacterias gram negativas y bacterias resistentes a agentes antimicrobianos. Los compuestos de esta invención también pueden co-formularse o co-administrarse con una vitamina, por ejemplo, Vitamina B, tal como Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina B12 y ácido fólico. Los compuestos de la invención también pueden formularse o co-administrarse con inhibidores de ciclooxigenasa (COX), particularmente inhibidores de COX-2.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se co-formula con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-positivas.

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se co-formula con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-negativas.

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se co-administra con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-positivas.

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se co-administra con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-negativas.

En lo anterior, las características de composición farmacéutica, proceso, método, utilización y fabricación del medicamento, también se aplican las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria.

Actividad Antibacteriana

Los compuestos aceptables farmacéuticamente de la presente invención son agentes antibacterianos útiles que tienen un buen espectro de actividad *in vitro* frente a organismos Gram-positivos estándar, que se utilizan para cribar para determinar la actividad frente a bacterias patógenas. Notablemente, los compuestos aceptables farmacéuticamente de la presente invención muestran actividad frente a enterococos, pneumococos y cepas resistentes a metilicina de *S.aureus* y estafilococos coagulasa negativos, junto con cepas de haemophilus y moraxella. El espectro y potencia antibacteriana de un compuesto particular pueden determinarse en un sistema de ensayo estándar.

Las propiedades (antibacterianas) de los compuestos de la invención también pueden demostrarse y evaluarse *in-vivo* en ensayos convencionales, por ejemplo, por dosificación oral y/o intravenosa de un compuesto a un mamífero de sangre caliente utilizando técnicas estándar.

Los resultados siguientes se obtuvieron en un sistema de ensayo *in-vitro* estándar. La actividad se describe en términos de la concentración inhibidora mínima (MIC) determinada por la técnica de dilución de agar con un tamaño de inóculo de 10⁴ CFU/punto. Típicamente, los compuestos son activos en el intervalo 0,01 a 256 μ g/ml.

Los estafilococos se ensayaron en agar, utilizando un inóculo de 10⁴ CFU/punto y una temperatura de incubación de 37°C durante 24 horas - condiciones de ensayo estándar para la expresión de resistencia a metilicina.

Los estreptococos y enterococos se ensayaron en agar suplementado con 5% de sangre de caballo desfibrinada, un inóculo de 10⁴ CFU/punto y una temperatura de incubación de 37°C en una atmósfera de 5% de dióxido de carbono

ES 2 305 732 T3

durante 48 horas - la sangre se requiere para el crecimiento de algunos de los organismos de ensayo. Los organismos Gram negativos exigentes se ensayaron en medio de Mueller-Hinton, suplementado con hemina y NAD, se crecieron anaeróbicamente durante 24 horas a 37°C, y con un inóculo de 5×10^4 CFU/pocillo.

Por ejemplo, los resultados siguientes se obtuvieron para el compuesto del Ejemplo 1:

Organismo		MIC µg/ml)
Staphylococcus aureus:	MSQS	0,25
	MRQR	0,5
Streptococcus pneumoniae		0,02
Haemophilus influenzae		4
Moraxella catarrhalis		0,5
MSQS = sensible a meticilina y sensible a quinolona		
MRQR = resistente a meticilina y resistente a quinolona		

La actividad de los compuestos de la invención frente a MAO-A se ensayó utilizando un ensayo *in-vitro* estándar, basado en enzima de hígado humana expresada en levaduras como se describe en Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 181, 1084-1088. Cuando los valores de K_i se midieron en dicho ensayo; el Ejemplo 1 mostró un valor de K_i de 20 µCM.

Determinados intermedios y/o Ejemplos de Referencia descritos de aquí en adelante en la presente memoria están en el alcance de la invención y también pueden poseer actividad útil y se proporcionan como una característica adicional de la invención.

La invención se ilustra ahora pero no se limita por los Ejemplos siguientes en los que, a no ser que se indique otra cosa:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria en vacío y los procedimientos del estudio se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que está típicamente en el intervalo 18-26°C y sin la exclusión de aire, a no ser que se indique otra cosa, o a no ser que el experto en la técnica trabaje bajo una atmósfera inerte;
- (iii) se utilizó cromatografía en columna (por el procedimiento flash) para purificar los compuestos y se llevó a cabo en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) a no ser que se indique otra cosa;
- (iv) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;
- (v) las estructuras de los productos finales de la invención se confirmaron generalmente por técnicas de RMN y de espectroscopía de masa [los espectros de resonancia magnética del protón se determinaron generalmente en DMSO- d_6 a no ser que se indique otra cosa utilizando un espectrómetro Bruker DRX-300 operando con una fuerza del campo de 300 MHz, o un espectrómetro Bruker DRX-500 operando con una fuerza del campo de 500 MHz; los desplazamientos químicos se muestran en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano como estándar interno (escala δ) y las multiplicidades de pico se muestran así: s, singlete; d, doblete; AB o dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, m, multiplete; br, ancho; los datos de espectros de masa de bombardeo con átomos rápidos (FAB) se obtuvieron generalmente utilizando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) operado en electropulverización y, cuando era apropiado, se recogieron datos de iones positivos o datos de iones negativos]; las rotaciones ópticas se determinaron a 589 nm a 20°C para disoluciones 7,6 mM en metanol utilizando un Polarímetro Perkin Elmer 341;
- (vi) cada intermedio se purificó hasta el estándar requerido para la etapa posterior y se caracterizó con un detalle suficiente para confirmar que la estructura asignada era la correcta; la pureza se evaluó por HPLC, TLC, o RMN y la identidad se determinó por espectroscopía de infrarrojos (IR), espectroscopía de masa o espectroscopía RMN según sea apropiado;

ES 2 305 732 T3

(vii) en el que pueden utilizarse las abreviaturas siguientes:

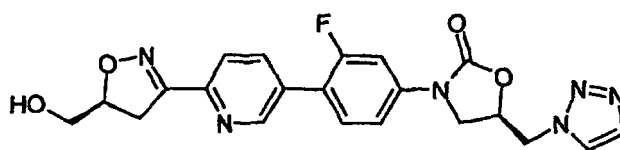
DMF es N,N-dimetilformamida; DMA es N,N-dimetilacetamida; TLC es cromatografía en capa fina; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; MPLC es cromatografía líquida de media presión; DMSO es dimetilsulfóxido; CDCl₃ es cloroformo deuterado; MS es espectroscopía de masa; ESP es electropulverización; EI es impacto electrónico; CI es ionización química; APCI es ionización química a presión atmosférica; EtOAc es acetato de etilo; Et₂O es éter dietílico, MeOH es metanol; fosforil es (HO)₂-P(O)-O-; fosfíril es (HO)₂-P-O-; Lejía es "Clorox" 6,15% hipoclorito sódico;

(viii) las temperaturas se indican en °C.

Ejemplos

Ejemplo 1

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



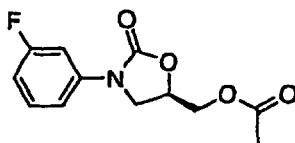
Se combinaron [(5S)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 11, 0,277 g, 1,08 mmoles), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 0,35 g, 0,9 mmoles), carbonato de potasio (0,622 g, 4,5 mmoles) y tetraquis(tnfenilfosfina) paladio(0) (0,1 g, 0,09 mmoles) y se suspendieron en DMF (7 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas y se vertió en agua fría (30 ml). Los sólidos formados se recogieron, se aclararon con agua y se lavaron con diclorometano (2x10 ml), los sólidos se disolvieron entonces en trifluoroetanol templado (2 ml) y se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna, eluyendo con 8% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,193 g).

MS (ESP): 439,22 (M+1) para C₂₁H₁₉FN₆O₄

RMN (300 Mz) (DMSO-d₆) δ: 3,36 - 3,58 (m, 4H); 3,95 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (t, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,78 (s, 1H).

Intermedio 1

Éster (5R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido acético



Se suspendió (5R)-3-(3-Fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (40 g, 0,189 moles, véase Upjohn WO 94-13649) por agitación en diclorometano seco (400 ml) bajo nitrógeno.

Se añadieron trietilamina (21 g, 0,208 moles) y 4-dimetilaminopiridina (0,6 g, 4,9 mmoles), seguido de la adición gota a gota de anhídrido acético (20,3 g, 0,199 moles) durante 30 minutos y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con 2% de dihidrógeno fosfato de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (49,6 g) como un aceite.

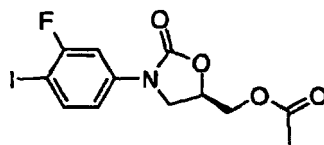
MS (ESP): 254 (MH⁺) para C₁₂H₁₂FNO₄

RMN (300 MHz) (CDCl₃) δ: 2,02 (s, 3H); 3,84 (dd, 1H); 4,16 (t, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,32 (dd, 1H); 4,95 (m, 1H); 6,95 (td, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,51 (d, 1H).

ES 2 305 732 T3

Intermedio 2

Éster (5*R*)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-2-ilmetílico del ácido acético



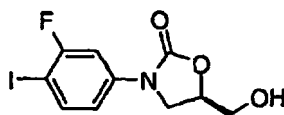
Se disolvió éster (5*R*)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido acético (Intermedio 1, 15,2 g, 60 mmoles) en una mezcla de cloroformo (100 ml) y acetonitrilo (100 ml) bajo nitrógeno y se añadió trifluoroacetato de plata (16,96 g, 77 mmoles). Se añadió yodo (18,07 g, 71 mmoles) en partes durante 30 minutos a la disolución agitada vigorosamente y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. Como la reacción no había terminado, se añadió una parte adicional de trifluoroacetato de plata (2,64 g, 12 mmoles) y la agitación continuó durante 18 horas. Después de filtrar, la mezcla se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio (3%, 200 ml) y diclorometano (200 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con tiosulfato de sodio (200 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml), disolución salina concentrada (200 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó. El producto crudo se suspendió en isohexano (100 ml) y se añadió éter dietílico suficiente para eliminar por disolución la impureza marrón mientras se agitaba durante 1 hora. La filtración proporcionó el producto deseado (24,3 g) como un sólido crema.

MS (ESP): 380 (MH⁺) para C₁₂H₁₁FINO₄

RMN (300 MHz) (DMSO-d₆) δ: 2,03 (s, 3H); 3,82 (dd, 1H); 4,15 (t, 1H); 4,24 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 4,94 (m, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,84 (t, 1H).

Intermedio 3

(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona



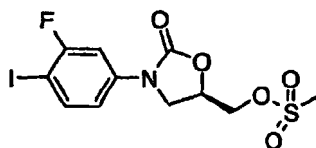
Se trató éster (5*R*)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido acético (Intermedio 2, 30 g, 79 mmoles) con carbonato de potasio (16,4 g, 0,119 mmoles) en una mezcla de metanol (800 ml) y diclorometano (240 ml) a temperatura ambiente durante 25 minutos, se neutralizó inmediatamente por la adición de ácido acético (10 ml) y agua (500 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en diclorometano (1,2 L), la disolución se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se secó (sulfato de magnesio). La filtración y evaporación proporcionaron el producto deseado (23 g).

MS (ESP): 338(MH⁺) para C₁₀H₉FINO₃

RMN (300 MHz) (DMSO-d₆) δ: 3,53 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,82 (dd, 1H); 4,07 (t, 1H); 4,70 (m, 1H); 5,20 (t, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,81 (t, 1H).

Intermedio 4

Metanosulfonato de [(5*R*)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo



Se agitó (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 3, 25,0 g, 74,2 mmoles) en diclorometano (250 ml) a 0°C. Se añadió trietilamina (10,5 g, 104 mmoles) seguido de cloruro de metanosulfonilo (11,2 g, 89,0 mmoles) y la reacción se agitó toda la noche, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente. La disolución amarilla se diluyó con bicarbonato de sodio y el compuesto se extrajo utilizando diclorometano (3x250 ml).

ES 2 305 732 T3

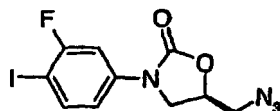
La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro (30,3 g).

MS (ESP): 416 (MH⁺) para C₁₁H₁₁FINO₅S

¹H-RMN (300 MHz) (DMSO-d₆): 3,24 (s, 3H); 3,82 (dd, 1H); 4,17 (t, 1H); 4,43-4,52 (m, 2H); 4,99-5,03 (m, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,83 (t, 1H).

Intermedio 5

(5R)-5-(Azidometil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona



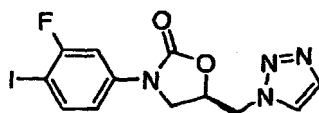
Se disolvió Metanosulfonato de [(5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo (Intermedio 4, 6,14 g, 14,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). Se añadió azida sódica (1,92 g, 29,6 mmoles) y la reacción se agitó a 75°C toda la noche. La mezcla amarilla se vertió en bicarbonato sódico medio saturado y se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,72 g).

MS (ESP): 363 (MH⁺) para C₁₀F₈FIN₄O₂

¹H-RMN (300 MHz) (DMSO-d₆): 3,72-3,82 (m, 3H); 4,14 (t, 1H); 4,89-4,94 (m, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,83 (t, 1H).

Intermedio 6

(5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



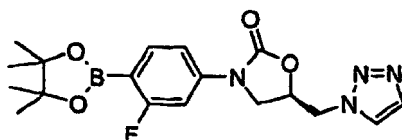
Se agitó (5R)-5-(Azidometil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 5, 30,3 g, 72,9 mmoles) en 1,4-dioxano. Se añadió biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (40,3 g, 437 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla marrón resultante se filtró y el producto deseado se obtuvo como un sólido marrón claro (14,8 g).

MS (ESP): 389 (MH⁺) para C₁₂H₁₀FIN₄O₂

¹H-RMN (300 Mz) (DMSO-d₆): 3,90 (dd, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,84 (d, 2H); 5,11-5,18 (m, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,17 (s, 1H).

Intermedio 7

(5R)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se suspendieron (5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 6, 2 g, 5,15 mmoles), bis(pinacolato)diboro, 2,62 g (10,3 mmoles), acetato de potasio, 2,5 g (25,5 mmoles) y complejo 1,1'-[bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) diclorometano, 0,38 g (0,52 mmoles) en DMSO, 15 ml. La mezcla se calentó a 80°C durante 40 minutos para proporcionar una disolución negra clara. Se añadió acetato de etilo (150

ES 2 305 732 T3

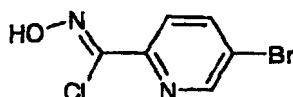
ml) y la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con NaCl saturado (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El resto oscuro se purificó por cromatografía (gel de sílice, 40 a 100% de acetato de etilo en hexano, seguido de 1-5% de acetonitrilo en acetato de etilo) para proporcionar el producto como un sólido marrón cristalino, 1,97g (98%). (nota - por delante de la banda del producto eluyen impurezas muy coloreadas, se requiere una elución mayor para obtener el producto). RMN (300 Mz) (DMSO-d₆) δ: 1,28 (s, 12H); 3,91 (dd, 1H); 4,23 (t, 1H); 4,83 (d, 2H); 5,14 (m, 1H); 7,27 (dd, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,16 (s, 1H).

Alternativamente:

Se disolvieron (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-(1*H* 1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 6, 5 g, 12,9 mmoles), pinacolborano, 2,9 ml (20 mmoles), trietilamina, 5,4 ml (39 mmoles) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), 0,92 g (1,3 mmoles) en dioxano, 70 ml. La mezcla se calentó a 100°C durante 90 minutos para proporcionar una disolución negra, que se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0 a 5% de metanol en diclorometano con 1% de trietilamina) para proporcionar el producto como un sólido marrón claro, 3,1 g.

Intermedio 8

Cloruro de 5-bromo-N-hidroxipiridina-2-carboximidoilo



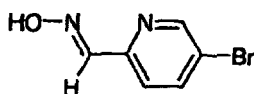
Se disolvió Oxima de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (49,5 g, 246,3 mmoles) en DMF (150 ml) seguido de la adición de *N*-clorosuccinimida (39,5 g, 295,5 mmoles). Se burbujeó HCl gas en la disolución durante 20 segundos para iniciar la reacción que se dejó con agitación durante 1 hr. La reacción se vertió en agua destilada (1 L) y el precipitado se recogió por filtración en vacío. La torta del filtro se lavó con agua destilada (2 x 500 ml) y se secó toda la noche en un horno con vacío a 60°C (-760 mm de Hg) para proporcionar el producto como un polvo blanco (55 g).

¹H-RMN (300 Mz) (CDCl₃) δ: 7,73 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,73 (s, 1H); 12,74 (s, 1H).

NOTA: Lachrymator.

Intermedio 8a

Oxima de 5-bromopiridina-2-carbaldehído

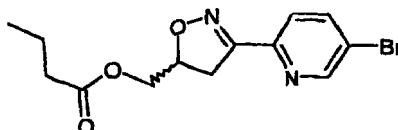


Se añadió 5-Bromo-piridina-2-carbaldehído (X. Wang *et al*, Tetrahedron Letters 41 (2000), 4335-4338) (60 g, 322 mmoles) a metanol (700 ml) y se añadió agua (700 ml) seguido de la adición de hidrocloreuro de hidroxilamina (28 g, 403 mmoles). Se añadió carbonato de sodio (20,5 g, 193,2 mmoles) en agua (200 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (500 ml) y el precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 300 ml) para proporcionar el producto deseado (60 g).

RMN (DMSO-d₆) δ: 7,75 (d, 1H); 8,09 (t, 2H); 8,72 (s, 1H); 11,84 (s, 1H).

Intermedio 9

Butirato de [3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



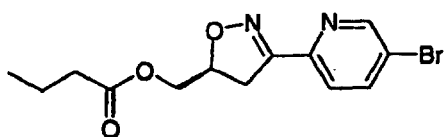
ES 2 305 732 T3

Se añadió Cloruro de 5-bromo-*N*-hidroxipiridina-2-carboximidoilo (Intermedio 8, 46 g, 195,7 mmoles) a EtOAc (200 ml) seguido de la adición de butirato de alilo (145 ml, 1.020,4 mmoles) y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (30 ml, 215,8 mmoles) en EtOAc (100 ml) gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se añadió EtOAc (1 L). El precipitado se eliminó por filtración en vacío y el filtrado se concentró en vacío para rendir el producto (65 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,81 (t, 3H); 1,43 (m, 2H); 2,24 (t, 2H); 3,21 (dd, 1H); 3,54 (dd, 1H); 4,13 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,85 (dd, 1H); 8,12 (dd, 1H); 8,81 (d, 1H).

Intermedio 10

Butirato de (5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo

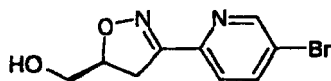


(+) Isómero asignado como (5S) tomando como base la comparación con Chem. Lett. 1993 p. 1847

Se disolvió butirato de [3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo racémico (Intermedio 9, 80 g, 0,244 moles) en acetona (4 L) y se añadió 0,1 M de tampón fosfato de potasio (pH~7) (4 L) con agitación vigorosa para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadió PS-lipasa (1,45 g, Sigma cat no L-9156) y la mezcla se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 42 h. La disolución se dividió en 3 volúmenes iguales de ~2,6 L y cada uno se extrajo con diclorometano (2 x 1 L), las fases orgánicas juntas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El butirato de [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo que no había reaccionado se aisló mediante cromatografía flash en columna (9:1 hexano: acetato de etilo) como un aceite amarillo claro, 36,4 g (45,5%).

Intermedio 11

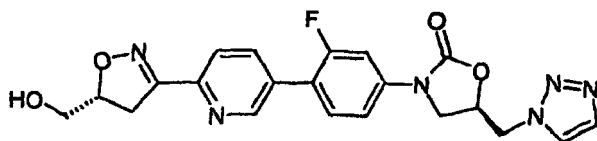
[(5S)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol



Se disolvió Butirato de [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo (Intermedio 10, 16,88 g, 0,051 moles) en metanol (110 ml). Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (3,6 ml, 0,068 moles). La disolución se agitó a RT durante 15 minutos, se añadió 1M de HCl (75 ml), seguido de concentración en vacío hasta ~100 ml de volumen total. Se añadió agua (~50 ml) y el precipitado blanco se recogió y se lavó con agua. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas se juntaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El resto sólido se recogió y se lavó con 10: 1 hexano: acetato de etilo, se combinó con el precipitado inicial antes de secar en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco, 12,3 g (93%). El análisis por HPLC quiral indicó que estaba presente < 0,5% del (-) isómero. [α]_D = + 139 (c = 0,01 g/ml en metanol).

Ejemplo 2

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5R)-5-(hidroximetil)4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se combinaron [(5R)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 12, 0,139 g, 0,54 mmoles), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 0,2 g, 0,514 mmoles), carbonato de potasio (0,355 g, 2,57 mmoles) y tetraquis(trifenil-

ES 2 305 732 T3

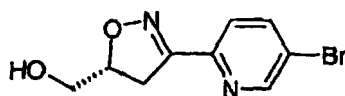
fosfina)paladio(0) (0,059 g, 0,05 mmoles) y se suspendieron en DMF (7 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas y se vertió en agua fría (30 ml). Los sólidos formados se recogieron, se aclararon con agua y se lavaron con diclorometano (2x10 ml), los sólidos se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna, se eluyeron con 5% de DMF en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,125g).

MS (ESP): 439,22 (M+1) para $C_{21}H_{19}FN_6O_4$

¹H-RMN (300 Mz) (DMSO-d₆) δ : 3,36 - 3,58 (m, 4H); 3,95 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (t, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,78 (s, 1H).

Intermedio 12

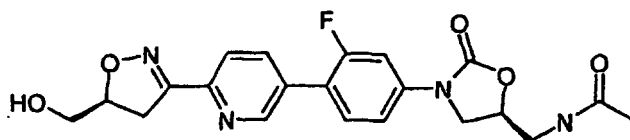
[(5R)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol



Se disolvió (R,S)-[3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (preparado por hidrólisis del Intermedio 9, 3,1g) en metanol caliente (25 ml), se separó por columna quiral (Chiral Pak AS) eluyendo con 30% de isopropanol en hexanos. El compuesto del título [(-) isómero, 1,5 g] que eluyó primero de la columna se recogió junto con el (+) isómero (segundo pico, 1,18g). El análisis por HPLC quiral indicó que estaba presente < 2% del (+) isómero. $[\alpha]_D = -125^\circ$ (c = 0,0076 g/ml en metanol).

Ejemplo 3

N-[(5S)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida



Se combinaron [(5S)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 11, 0,5 g, 1,95 mmoles), carbonato de potasio (0,622 g, 4,5 mmoles), N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil}acetamida (Intermedio 13, 0,736 g, 1,95 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,225 g, 0,195 mmoles) y se suspendieron en DMF (7 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas y se vertió en agua fría (30 ml). Los sólidos formados se recogieron, se aclararon con agua y se lavaron con diclorometano, se secaron en vacío y se recogieron para proporcionar el compuesto del título (0,407g).

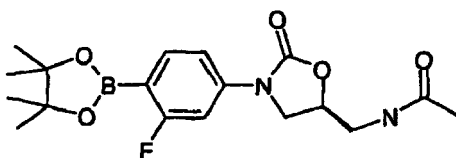
MS (ESP): 429,31 (M+1) para $C_{21}H_{21}FN_4O_5$

RMN (300 Mz) (DMSO-d₆) δ : 1,82 (s, 3H); 3,3 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,80 (dd, 1H); 4,21 (t, 1H); 4,78 (m, 2H); 5,02 (t, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,21 (t, 1H); 8,78 (s, 1H).

Los materiales de partida para el Ejemplo 3 se hicieron como sigue:

Intermedio 13

N-[(5S)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida

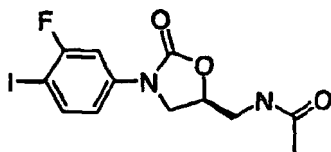


ES 2 305 732 T3

Se suspendieron *N*-{[(5*S*)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil} acetamida (Intermedio 14, 1,0 g, 2,65 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,68 g, 6,6 mmoles), acetato de potasio (0,9 g, 9,27 mmoles) y complejo 1,1'-[bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (0,194 g, 0,265 mmoles) en DMSO (10 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 90 minutos para proporcionar una disolución negra clara. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con NaCl saturado (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El resto oscuro se disolvió en diclorometano (5 ml), seguido de la adición lenta de hexanos (20 ml), el precipitado resultante se filtró y se lavó con 5% de diclorometano en hexanos y se recogió como el producto deseado (0,99 g) que se utilizó directamente como un intermedio sin purificación adicional.

Intermedio 14

N-{[(5*S*)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida



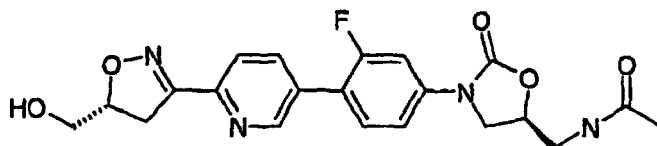
Se suspendió (5*R*)-5-(Azidometil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 5, 5,00 g, 0,014 moles) en ácido tioacético (10 ml) y la disolución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La suspensión resultante se concentró en vacío. El producto crudo se cristalizó de metanol/acetona, se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano para proporcionar 3,71 g del producto del título como un sólido blanco.

MS (ESP): 379 (MH⁺) para C₁₂H₁₂FIN₂O₃

¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆): 1,86 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,76 (dd, 1H); 4,14 (t, 1R); 4,78 (m, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,87 (t, 1H); 8,28 (t, 1H).

Ejemplo 4

N-{[(5*S*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*R*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida



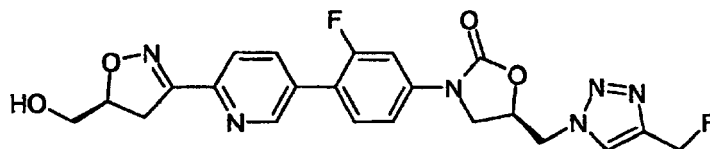
Se combinaron [(5*R*)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 12, 0,5 g, 1,95 mmoles), (0,35 g, 0,9 mmoles), carbonato de potasio (0,622 g, 4,5 mmoles), *N*-{[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida (Intermedio 13, 0,736 g, 1,95 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,225 g, 0,195 mmoles) y se suspendieron en DMF (7 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas y se vertió en agua fría (30 ml). Los sólidos formados se recogieron, se aclararon con agua y se lavaron con diclorometano, se secaron en vacío y se recogieron como el compuesto del título (0,42g).

MS (ESP): 429,31 (M+1) para C₂₁H₂₁FN₄O₅

¹H-RMN (300 Mz) (DMSO-d₆) δ: 1,82 (s, 3H); 3,3 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,80 (dd, 1H); 4,21 (t, 1H); 4,78 (m, 2H); 5,02 (t, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,21 (t, 1H); 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 5

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-{[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona



Se suspendieron [(5S)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 11, 1,075 g, 4,18 mmoles), (5R)-5-{[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 15, 1,6 g, 3,80 mmoles), carbonato de potasio (2,6 g, 19 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,44 g, 0,38 mmoles) en DMF (25 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas y se vertió en agua fría (100 ml). Los sólidos formados se recogieron, se aclararon con agua y se lavaron con diclorometano (2x10 ml), se disolvieron entonces en trifluoroetanol templado (6 ml) y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con 8% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,36 g).

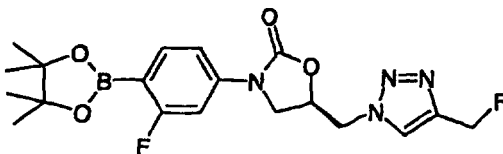
MS (ESP): 471,15 (M+1) para C₂₂H₂₀F₂N₆O₄

RMN (300 Mz) (DMSO-d₆) δ: 3,40 (m, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,95 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (t, 1H); 5,18 (m, 1H); 5,50 (d, 2H); 7,41 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 8,0 (m superpuesto, 2H); 8,41 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

El material de partida para el Ejemplo 5 se hizo como sigue:

Intermedio 15

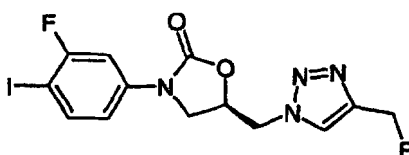
(5R)-5-{[4-(Fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Se suspendieron (5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-{[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 16, 4,0 g, 9,5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (6,0 g, 23,75 mmoles), acetato de potasio (3,24 g, 33,25 mmoles) y complejo 1,1'-[bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) diclorometano (0,695 g, 0,95 mmoles) en DMSO (25 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 90 minutos para proporcionar una disolución negra clara. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con NaCl saturado (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El resto oscuro se disolvió en diclorometano (30 ml), seguido de la adición lenta de hexanos (100 ml), el precipitado resultante se filtró y se lavó con 5% de diclorometano en hexanos para proporcionar el producto deseado (2,73 g) que se utilizó directamente como un intermedio sin purificación adicional.

Intermedio 16

(5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-{[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}oxazolidin-2-ona



ES 2 305 732 T3

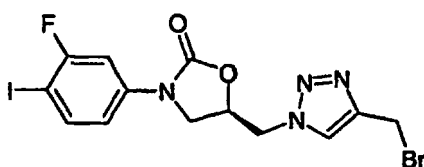
Se disolvió/suspendió (5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-bromometil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona (Intermedio 17, 6,94 g, 14,4 mmoles) en acetonitrilo (250 mL) y agua (1,5 mL). Se añadió fluoruro de potasio (4,19 g, 72,1 mmoles), seguido de la adición de tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (18,4 mL) y la disolución se calentó hasta 90°C toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo proporcionó 2,7 g (45%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

MS (ESP): 421,34 (MH⁺) para C₁₃H₁₁F₂IN₄O₂

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 3,88 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 4,84 (m, 2H); 5,14 (m, 1H); 5,45 (d, 2H, J_{H,F} 52 Hz); 7,14 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,34 (d, 1H).

Intermedio 17

(5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-bromometil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona



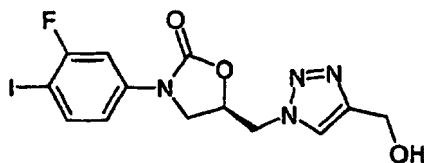
Se suspendió (5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-hidroximetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona (Intermedio 18, 14,7 g, 35,1 mmoles) en diclorometano (1 L). Se añadió tetrabromuro de carbono (12,16 g, 36,7 mmoles), se enfrió hasta 0°C y se añadió trifenilfosfina (12,34 g, 61,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y a temperatura ambiente toda la noche. Para el desarrollo, la mezcla de reacción se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos / acetato de etilo (1:1) y con acetato de etilo / metanol (95:5). Las fracciones que contienen el producto se juntaron y se recrystalizaron de acetato de etilo para proporcionar 14 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (ESP): 482,69 (MH⁺ para Br⁸¹) para C₁₃H₁₁BrFIN₄O₂

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 3,87 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 4,74 (s, 2H); 4,81 (m, 2H); 5,12 (m, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,22 (d, 1H).

Intermedio 18

(5R)-3-(3-Fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-hidroximetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona



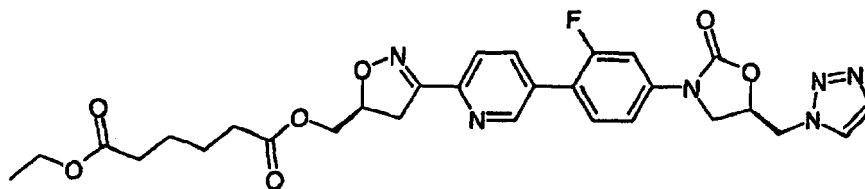
Se disolvió (5R)-5-(Azidometil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 5, 10 g, 28 mmoles) en acetonitrilo (80 mL). Se añadió alcohol propargílico (3,2 mL, 56 mmoles) y CuI (526 mg, 2,8 mmoles) y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción solidificada se extrajo con acetato de etilo / acetonitrilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente en vacío proporcionó 12,3 g de producto crudo (cuantitativo).

MS (ESP): 419,13 (MH⁺) para C₁₃H₁₂FIN₄O₃

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 3,88 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 4,51 (d, 2H); 4,80 (m, 2H); 5,14 (m, 1H); 5,22 (dd, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,83 (m, 1H); 8,01 (d, 1H).

Ejemplo 6

Hexanodioato de etil [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), éster monoetilico del ácido adípico (0,25 g, 1,44 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 10% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un polvo blanco (0,275 g), punto de fusión: 88°C.

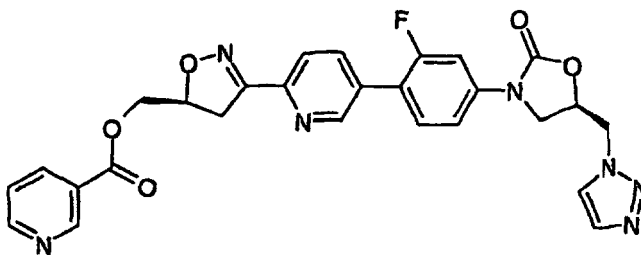
MS (ESP): 595 (MH⁺) para C₂₉H₃₁FN₆O₇,

¹H-RMN (300 MHz) (DMSO-d₆) δ: 1,13 (t, 3H); 1,48 (m, 4H); 2,20 (bt, 2H); 2,31 (bt, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,58 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,01 (c, 2H); 4,15 (dd, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,32 (d, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 6 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 7

Nicotinato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



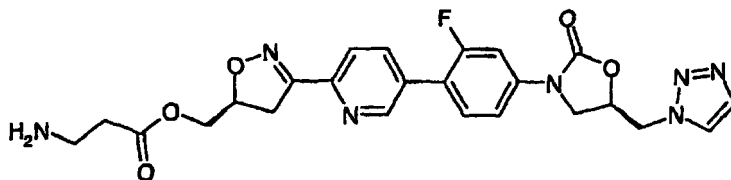
Se pusieron en un matraz (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 200 mg, 0,46 mM), hidrocloreto de nicotinoilcloruro (175 mg, 0,98 mM), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 20 mg, 0,17 mM). Se añadieron dimetilformamida anhidra (2 mL) y piridina anhidra (2 mL) y la suspensión se agitó durante 16 horas durante las cuales se volvió una disolución clara. Se añadieron 500 mg de silicagel y los disolventes se evaporaron. El resto se cromatografió en silicagel eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (1-20%) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 48%).

MS (APCI): 544 (M+1) para C₂₇H₂₂N₇O₅F

RMN (DMSO-d₆) δ: 3,51 (dd, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,34 (t, 1H); 4,49 (dd, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,87 (d, 2H); 5,20 (m, 2H); 7,43 (dd, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,71 (t, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,32 (dd, 1H); 8,81 (m, 2H); 9,06 (s, 1H). El Ejemplo 7 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 8

β -Alaninato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)- β -alanina (0,27 g, 1,43 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,30 mmoles) en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 1% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con hexano: diclorometano (5: 1) rindió el derivado *tert*-butoxicarbonilo del compuesto del título como un sólido tipo cera blanquecino (0,34 g). Este derivado protegido se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La disolución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró en vacío. El resto se suspendió en dioxano (20 ml) y se trató con 4M de HCl en dioxano (2 ml). La suspensión espesa resultante se agitó durante 10 minutos, se diluyó con éter y se filtró para rendir la sal hidrocloreto del compuesto del título como un sólido amarillo higroscópico (0,30 g), pf 68 - 75°C.

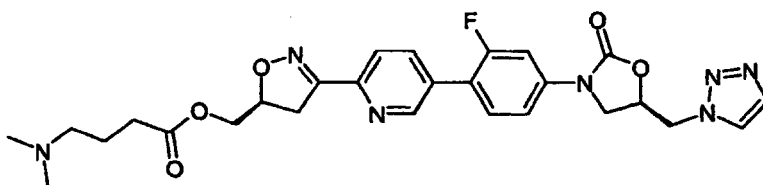
MS (ESP): 510 (MH⁺) para C₂₄H₂₄FN₇O₅

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,59 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 2,98 (m, 3H); 3,30 - 3,40 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,19 (dd, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,04 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

El Ejemplo 8 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 9

4-(Dimetilamino)butanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), sal hidrocloreto del ácido 4-(dimetilamino)butanoico (0,24 g, 1,43 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,30 mmoles) en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente resultando en una disolución clara.

La mezcla se concentró en vacío, se suspendió en acetato de etilo: acetonitrilo (1:1) y se filtró. Los sólidos se disolvieron en una cantidad mínima de metanol y se sometieron directamente a purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 1 a 20% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,195 g), punto de fusión: 148°C.

MS (ESP): 552(MH⁺) para C₂₇H₃₀FN₇O₅

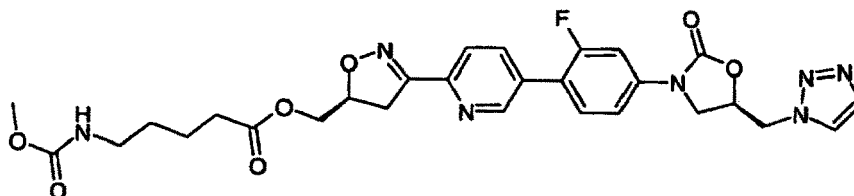
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,80 (m, 2H); 2,40 (t, 2H); 2,54 (s, 6H); 2,80 (m, 2H); 3,59 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,17 (dd, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (dd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

ES 2 305 732 T3

El Ejemplo 9 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

5 Ejemplo 10

5-[(Metoxicarbonil)amino]pentanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se disolvieron Hidrocloruro del ácido 5-aminopentanoico (2g, 13 mmoles) y carbonato de potasio (13 g, 94 mmoles) en agua (30 ml) y dioxano (10 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió cloroformato de metilo (5 ml, 65 mmoles) durante 30 segundos y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 0°C. Se añadió HCl concentrado hasta que la mezcla se volvió ácida, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido 5-[(metoxicarbonil)amino]pentanoico como un polvo blanco (1,5 g).

Se combinaron el carbamato de metilo preparado como antes (0,25 g, 1,43 mmoles), (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,30 mmoles) en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 10% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un polvo blanco (0,33 g), punto de fusión: 9°C.

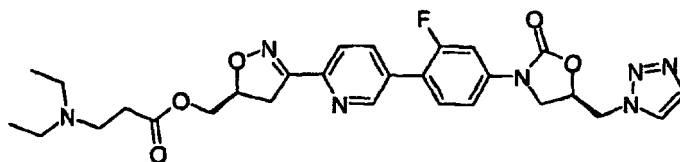
MS (ESP): 596 (MH⁺) para C₂₈H₃₀FN₇O₇

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 2,30 (t, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,48 (s, 3H); 3,58 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,07 (bt, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (dd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 10 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 11

N,N-dietil-β-alaninato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), hidrocloreto de N,N-dietil-β-alanina (0,24 g, 1,43 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,30 mmoles) en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetonitrilo: éter (1: 1) y se filtró. Los sólidos se disolvieron en una cantidad mínima de metanol y se purificaron por cromatografía (gel de sílice, 5 a 20% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg), punto de fusión: 167°C.

ES 2 305 732 T3

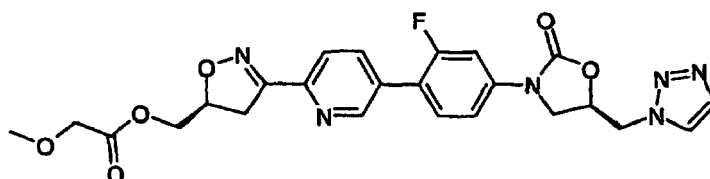
MS (ESP): 566 (MH⁺) para C₂₈H₃₂FN₇O₅

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (bt, 6H); 2,82 (bm, 2H); 3,08 (bm, 2H); 3,60 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,15 - 4,35 (m, 4H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,68 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

El Ejemplo 11 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 12

Metoxiacetato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), ácido metoxiacético (0,15 ml, 1,96 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles), e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,30 mmoles) en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 5% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituration del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,25 g), punto de fusión: 170°C.

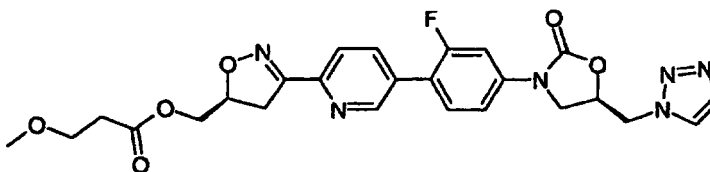
MS (ESP): 511 (MH⁺) para C₂₄H₂₃FN₆O₆

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,29 (s, 3H); 3,60 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,06 (s, 2H); 4,19 - 4,35 (m, 4H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,07 (bd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 12 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 13

3-Metoxipropanoato de [(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,25 g, 0,57 mmoles), ácido 3-metoxipropiónico (0,15 ml, 1,6 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,16 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,25 g, 1,30 mmoles) en DMF (4 ml). La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 5% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituration del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,255 g), punto de fusión: 149°C.

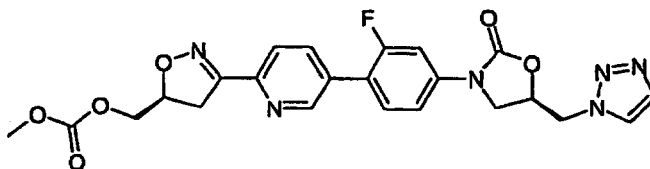
MS (ESP): 525 (MH⁺) para C₂₅H₂₅FN₆O₆

ES 2 305 732 T3

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,53 (t, 2H); 3,14 (s, 3H); 3,49 (t, 2H); 3,58 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,15 - 4,33 (m, 4H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,07 (bd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H). El Ejemplo 13 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 14

Metil carbonato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se disolvió (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,2 g, 0,46 mmoles) en DMF (4 ml) y piridina (1 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformato de metilo (0,2 ml, 2,57 mmoles) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a 0°C. Se añadió una parte adicional de cloroformato de metilo (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas 15 minutos adicionales antes de la adición de una tercera parte de cloroformato de metilo (0,2ml). La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C después de la tercera adición de cloroformato, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0 a 10% de acetonitrilo en acetato de etilo). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,125 g), punto de fusión: 205°C.

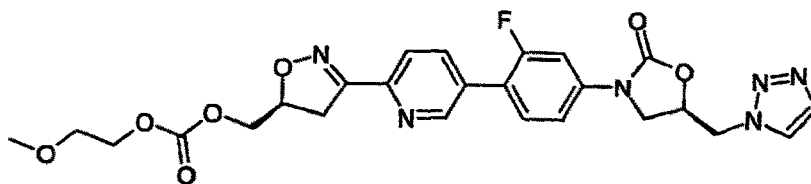
MS (ESP): 497 (MH⁺) para C₂₃H₂₁FN₆O₆

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,59 (dd, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,96 (dd, 1H); 4,22 (dd, 1H); 4,28 - 4,33 (m, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

El Ejemplo 14 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 15

2-Metoxietil carbonato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se disolvió (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,2 g, 0,46 mmoles) en DMF (4 ml) y piridina (0,5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformato de 2-metoxietilo (0,2 ml, 1,73 mmoles), la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos seguido de la adición de una segunda parte de cloroformato de 2-metoxietilo. La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0 a 10% de acetonitrilo en acetato de etilo). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,20 g), punto de fusión: 112°C.

MS (ESP): 541 (MH⁺) para C₂₅H₂₅FN₆O₇

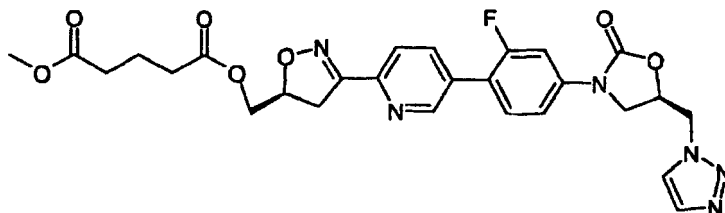
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,51 (m, 2H); 3,60 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,19 - 4,24 (m, 3H); 4,28 - 4,33 (m, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

ES 2 305 732 T3

El Ejemplo 15 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 16

Metil pentanodioato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-piridinil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil]metilo



Se suspendió (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-3-piridinil}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 60 mg, 0,13 mmoles) en 2 mL de dimetilformamida anhidra. Se añadieron piridina anhidra (1 mL, 12 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg, 0,08 mmoles) y anhídrido glutárico (75 mg, 0,55 mmoles) y la disolución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente durante las cuales la mezcla se volvió una disolución clara. La reacción se paró con 1 mL de metanol y se purgó con diazometano generado a partir de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (MNNG) en un generador de diazometano (Aldrich, cat. No. Z41,173-6) hasta que todo el producto se hubo convertido en su éster metílico según LCMS y la disolución se volvió amarilla. El disolvente se eliminó y el producto se purificó por cromatografía en sílice utilizando un gradiente de 0-10% de metanol en diclorometano que rindió 31 mg (40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (APCI): 567 (M+1) para C₂₇N₆O₇F

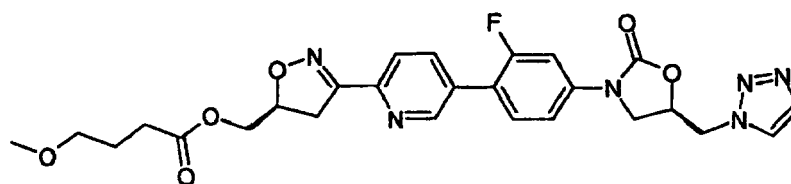
RMN (300 MHz) (DMSO-d₆) δ: 1,97 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,70 (m, 4H); 4,05 (dd, 1H); 4,30 (m, 3H); 4,88 (m, 2H); 5,07 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,56 (m, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,83 (s, 1H)

¹⁹F-RMN (300 MHz) (DMSO-d₆) δ: -112,79

El Ejemplo 16 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 17

4-Metoxibutanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinaron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 0,125 g, 0,29 mmoles), ácido 3-metoxipropiónico (0,13 g, 1,1 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,003 g, 0,025 mmoles) e hidrócloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,125 g, 0,65 mmoles) en DMF (2 ml). La suspensión se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se sonizó con una disolución de diclorometano: éter (1:5) para proporcionar un sólido que se recogió por secado y se secó en vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0,15 g), punto de fusión: 154°C.

MS (ESP): 539 (MH⁺) para C₂₆H₂₇N₆O₆

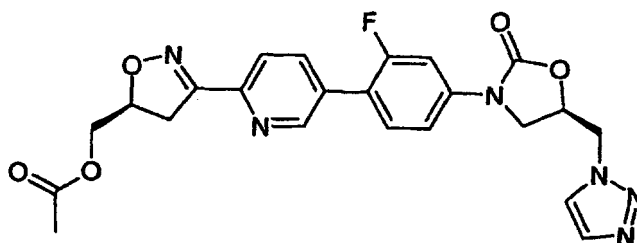
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,66 -1,75 (m, 2H); 2,33 (t, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,26 (t, 2H); 3,58 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,12 - 4,18 (m, 2H); 4,24 - 4,33 (m, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,06 (bd, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

ES 2 305 732 T3

El Ejemplo 17 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 18

Acetato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-piridinil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil]metilo



Se suspendió (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-3-piridinil}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 200 mg, 0,46 mmoles) en 2 mL de dimetilformamida anhidra. Se añadieron piridina anhidra (2 mL, 24 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (20 mg, 0,17 mmoles) y anhídrido di-O-acetil-L-tartárico (210 mg, 0,97 mmoles) y la disolución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente durante las cuales la mezcla se volvió negra. La reacción se paró con 1 mL de metanol, los disolventes se evaporaron en vacío y el producto se aisló por cromatografía flash en sílice utilizando un gradiente de 0 a 5% de metanol en diclorometano para rendir 50 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

MS (APCI): 481 (M+1) para C₂₃H₂₁N₆O₅F

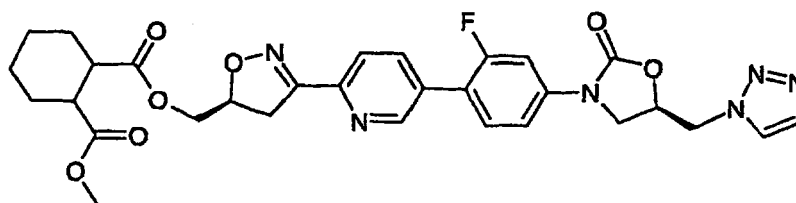
RMN (300 MHz) (CDCl₃) δ: 2,09 (s, 3H); 3,40 (dd, 1H); 3,63 (dd, 1H); 4,02 (dd, 1H); 4,21 (m, 3H); 4,82 (d, 2H); 5,07 (m, 2H); 7,21 (d, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,77 (d, 2H); 7,89 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,74 (s, 1H)

¹⁹F-RMN (300 MHz) (CDCl₃) δ: -114,26

El Ejemplo 18 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 19

Metil 1,2-ciclohexanodicarboxilato de [(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-piridinil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil]metilo



Se suspendió (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-3-piridinil}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 60 mg, 0,13 mmoles) en 2 mL de dimetilformamida anhidra. Se añadieron piridina anhidra (1 mL, 12 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg, 0,08 mmoles) y anhídrido cis-hexahidroftálico (85 mg, 0,55 mmoles) y la disolución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente durante las cuales la mezcla se volvió una disolución clara. La reacción se paró con 1 mL de metanol y se purgó con diazometano generado a partir de 1-Metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (MNNG) en un generador de diazometano (Aldrich, cat. No. Z41,173-6) hasta que todo el producto se hubo convertido en su éster metílico según LCMS y la disolución se volvió amarilla por el diazometano en exceso. El disolvente se eliminó y el producto se purificó por cromatografía en sílice utilizando un gradiente de 0-20% de metanol en diclorometano que rindió 40 mg (48%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

MS (APCI): 607 (M+1) para C₃₀H₃₁N₆O₇F

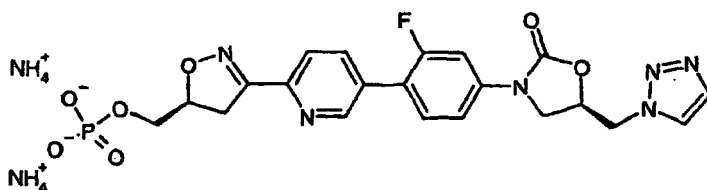
RMN (300 MHz) (CDCl₃) δ: 1,38 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,81 (m, 2H); 3,31 (dd, 1); 3,55 (m, 1H); 3,65 (d, 3H); 4,00 (dd, 1H); 4,21 (m, 3H); 4,82 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,77 (d, 2H); 7,89 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,74 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (300 MHZ) (CDCl₃) δ: -114,46

El Ejemplo 19 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 20

Fosfato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo, sal de bisamonio



Se añadió fosfato de di-*terc*-butil [(5S)-3-(5-(2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo (Intermedio 19, 6,07 g, 9,63 mmoles) a MeOH:CH₂Cl₂ 1:1 (100 ml). Se añadió 4 N de HCl en dioxano (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se vertió en Et₂O (800 ml) y el precipitado se recogió por filtración en vacío. El precipitado se lavó con Et₂O (3 x 100 ml) y se secó en vacío durante 1 hora. El sólido resultante se disolvió en una mezcla de agua destilada (60 ml) e hidróxido de amonio concentrado (5 ml). La disolución acuosa se congeló en un matraz de fondo plano utilizando nieve carbónica/acetona y se puso en un liofilizador durante 2 días. El sólido se suspendió en una mezcla de MeOH (60 ml) y Et₂O (200 ml) y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O adicional (2 x 100 ml) y se puso en un matraz de fondo plano en vacío toda la noche para rendir el producto (5,262 g).

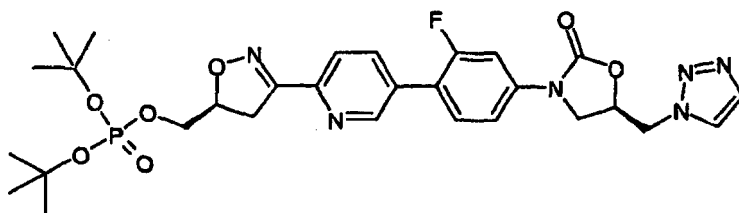
MS (ESP): 519,28 (MH⁺) para C₂₁H₂₀FN₆O₇P

¹H-RMN 500 MHz (D₂O) δ: 3,28 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,92 (m, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,70 (pico debajo del agua, 2H); 4,81 (dd, 1H); 4,89 (m, 1H); 5,03 (s a, 1H); 5,11 (s a, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,61 (s a, 1H); 7,69 (s a, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,39 (s, 1H).

El Ejemplo 20 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Intermedio 19

*Fosfato de di-*terc*-butil [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo*



Se suspendió (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 8 g, 18,3 mmoles) [material crudo de la precipitación con agua de la reacción de Suzuki] en tolueno (250 ml) y se concentró casi a sequedad, se disolvió en DMF (120 ml) con calor y agitación y se enfrió hasta 0°C. A esta disolución clara se añadió di-*t*-butil-dietilfosforamidita (12 ml, 40,2 mmoles), seguido de la adición de una disolución 0,34M de tetrazol en acetonitrilo (107 ml, 36 mmoles) por partes durante aproximadamente 10 minutos. La disolución se agitó durante una hora a 0°C, después de la cual se añadieron partes adicionales de di-*t*-butil-dietilfosforamidita (2,7 ml, 9,04 mmoles) y disolución 0,34M de tetrazol en acetonitrilo (27 ml, 9,18 mmoles). Después de 30 minutos adicionales de agitación a 0°C la disolución se enfrió hasta aproximadamente -70°C en un baño de nieve carbónica-isopropanol. Se preparó una disolución de ácido 3-cloroperbenzoico (70%, 9,04 g, 37 mmoles) en diclorometano (125 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se añadió a la mezcla de reacción durante aproximadamente 10 minutos. La disolución clara se agitó en el baño frío durante 10 minutos y se añadió 0,5M de tiosulfato de sodio (400 ml). La mezcla se quitó del baño frío y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se añadió acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.

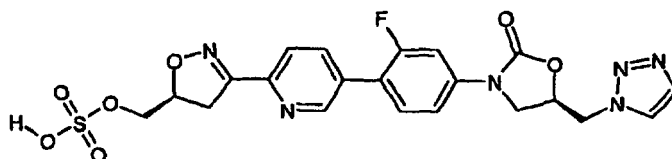
ES 2 305 732 T3

Las capas orgánicas juntas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El resto se purificó mediante cromatografía en columna (0,5 a 5% de metanol en diclorometano). El producto es soluble en diclorometano, poco soluble en acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color crema, 6,6 g (58%). Este material podría cristalizarse de acetato de etilo : hexano si fuera necesario. Esta muestra fue lo suficientemente pura para pasar a la desprotección.

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 1,36 (s, 9H); 1,39 (s, 9H); 3,33 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 4,01 (m, 3H); 4,29 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 4,99 (bm, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,82 (bs, 1H).

Ejemplo 21

Hidrógeno sulfato de [(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se añadieron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 200 mg, 0,46 mmoles) y complejo trióxido de azufre piridina (300 mg, 1,89 mmoles) a piridina (2 ml) y DMSO (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la piridina se eliminó en vacío. El resto se purificó por HPLC de fase reversa, 0-50% de ACN/H₂O 0,1% de TFA durante 15 minutos para rendir el compuesto como un polvo amarillo suelto (117 mg).

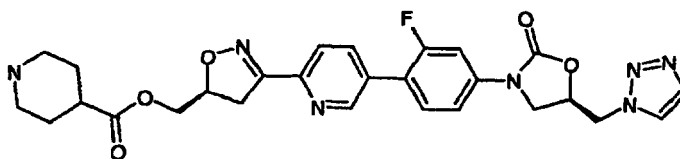
MS (ESP): 519,21 (MH⁺) para C₂₁H₁₉FN₆O₇S

¹H-RMN 500 MHz (DMSO-d₆) δ: 3,68 (dd, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,33 (t, 1H); 4,88 (d, 2H); 4,98 (m, 1H); 5,21 (m, 1H); 5,69 (s, 3H); 7,44 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).

El Ejemplo 21 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 22

Piperidin-4-carboxilato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se añadieron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 250 mg, 0,57 mmoles), ácido Boc-piperidina-4-carboxílico (196 mg, 0,86 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (219 mg, 1,14 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (17,4 mg, 0,14 mmoles) a DMF (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua destilada (50 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se purificó por cromatografía en columna 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂ para rendir un polvo blanco (271 mg). El producto resultante (250 mg) se añadió a CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió 4 N de HCl en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas. Se añadió Et₂O (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración bajo nitrógeno gas para rendir el producto como un sólido amarillo (250 mg).

MS (ESP): 550,30 (MH⁺) para C₂₇H₂₈FN₇O₅

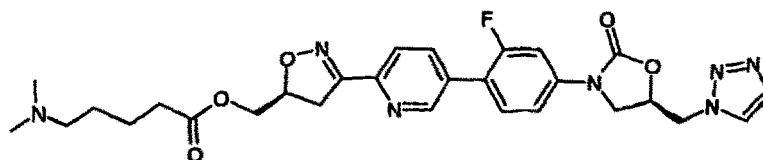
¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 1,67 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,66 (m, 1H); 2,81 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,29 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,91 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 4,24 (m, 2H); 4,80 (d, 1H); 4,97 (m, 1H); 5,13 (m, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,54 (dd, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,77 (s, 2H); 9,01 (s, 1H).

ES 2 305 732 T3

El Ejemplo 22 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

5 Ejemplo 23

4-(Dimetilamino)pentanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



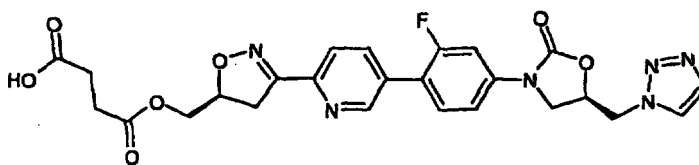
Se añadieron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1, 150 mg, 0,342 mmoles), ácido 4-(dimetilamino)pentanoico (63,6 mg, 0,514 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (131,5 mg, 0,69 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (10,5 mg, 0,09 mmoles) a DMF (3 ml). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente seguido de la adición a EtOAc (40 ml). El precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂ para rendir un polvo blanco (100 mg).

MS (ESP): 566,32 (MH⁺) para C₂₈H₃₂FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 1,34 (m, 3H); 2,17 (t, 2H); 2,29 (s, 4H); 2,73 (m, 2H); 3,11 (m, 4H); 3,39 (dd, 1H); 3,75 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,65 (d, 2H); 4,81 (m, 1H); 4,98 (m, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,82 (dd, 2H); 7,98 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,75 (s, 1H). El Ejemplo 23 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 24

Ácido 4-[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-oxobutanoico



Se añadieron (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 150 mg, 0,342 mmoles), dihidrofuran-2,5-diona (83 mg, 0,83 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (10,5 mg, 0,09 mmoles) a DMF (2,5 ml) y piridina (0,5 ml). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente seguido de la adición a Et₂O (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O adicional (2 x 20 ml). El precipitado se suspendió en CH₂Cl₂ (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ adicional (2 x 20 ml) para rendir el producto como un sólido blanco (131 mg).

MS (ESP): 539,37 (MH⁺) para C₂₅H₂₃FN₆O₇

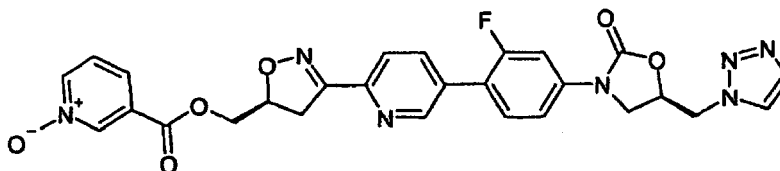
¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 2,54 (m, 2H); 3,35 (m, 3H); 3,62 (dd, 1H); 3,99 (dd, 1H); 4,28 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,06 (m, 1H); 5,26 (m, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,87 (t, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,07 (t, 2H); 8,24 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 12,26 (s, 1H).

El Ejemplo 24 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

ES 2 305 732 T3

Ejemplo 25

Nicotinato 1-óxido de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1:130 mg, 0,30 mMol), ácido nicotínico 1-óxido (100 mg, 0,72 mMol), 1,3-diisopropilcarbodiimida (290 mg, 2,3 mMol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mMol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó un día, se diluyó con metanol (2 ml), se agitó 5 minutos y se diluyó adicionalmente con éter dietílico (20 ml) para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recogieron y se lavaron con éter dietílico y se suspendieron en acetonitrilo: metanol (1:1,150 ml), la mezcla se calentó y se agitó unos minutos y se dejó enfriar. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de 10 ml para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recogieron, se lavaron con acetonitrilo, éter dietílico y se secaron en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido blanquecino (90 mg), punto de fusión: 255°C.



Se suspendieron (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1:130 mg, 0,30 mMol), ácido nicotínico 1-óxido (100 mg, 0,72 mMol), 1,3-diisopropilcarbodiimida (290 mg, 2,3 mMol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mMol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó un día, se diluyó con metanol (2 ml), se agitó 5 minutos y se diluyó adicionalmente con éter dietílico (20 ml) para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recogieron y se lavaron con éter dietílico y se suspendieron en acetonitrilo: metanol (1:1,150 ml), la mezcla se calentó y se agitó unos minutos y se dejó enfriar. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de 10 ml para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recogieron, se lavaron con acetonitrilo, éter dietílico y se secaron en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido blanquecino (90 mg), punto de fusión: 255°C.

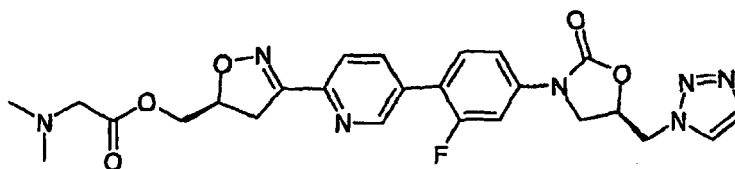
MS (electropulverización): 560 (MH⁺) para C₂₇H₂₂FN₇O₆

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,48 (dd, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,45 (dd, 1H); 4,53 (dd, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,19 (m, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

El Ejemplo 25 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 26

N,N-dimetilglicinato de [3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1:250 mg, 0,57 mMol), N,N-dimetilglicina (150 mg, 1,46 mMol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (300 mg, 1,56 mMol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mMol) en 5 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó toda la noche y se concentró. El resto se purificó por cromatografía (gel de sílice; elución con 1 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco (250 mg). Pf 185-198°C.



Se suspendieron (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 250 mg, 0,57 mMol), N,N-dimetilglicina (150 mg, 1,46 mMol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (300 mg, 1,56 mMol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mMol) en 5 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó toda la noche y se concentró. El resto se purificó por cromatografía (gel de sílice; elución con 1 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco (250 mg). Pf 185-198°C.

Una parte de la muestra se disolvió en acetato de etilo: acetonitrilo (1:1,12 ml) con calentamiento, se trató con disolución 4M de HCl en dioxano (1 ml) y se diluyó con éter hasta 100 ml. El sólido se recogió, se lavó con éter y se secó en vacío para rendir la sal hidrocloreto del compuesto del título como un sólido amarillo claro higroscópico (250 mg). Pf 175-180°C.

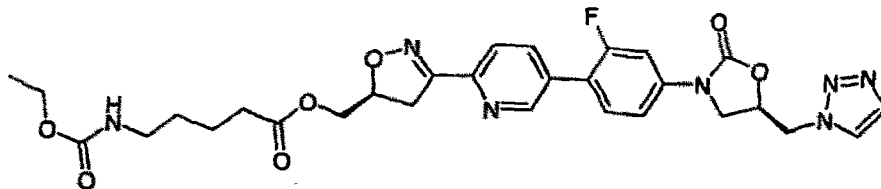
MS (electropulverización): 524 (M+1) para C₂₅H₂₆FN₇O₅

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) [sal de HCl] δ: 2,82 (s, 6H); 3,38 (dd, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,24 - 4,36 (m, 4H); 4,44 (dd, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,07 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 10,15 (bs, 1H).

El Ejemplo 26 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 27

5-[(etoxicarbonil)amino]pentanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se disolvieron hidrocloreto del ácido 5-aminopentanoico (1g, 6,5 mmoles) y carbonato de potasio (6,5 g, 47 mmoles) en agua (15 ml) y dioxano (5 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió clorofornato de etilo (3 ml, 31,5 mmoles) durante 30 segundos y la mezcla se agitó durante 4 horas a 0°C. Se añadió HCl concentrado hasta que la mezcla se volvió ácida, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido 5-[(metoxicarbonil)amino]pentanoico como un polvo blanco (1,07 g).

Se combinaron el carbamato de etilo preparado como antes (0,175 g, 0,93 mmoles), (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 0,25 g, 0,57 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,08 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,19 g, 0,99 mmoles) en DMF (2 ml). La suspensión se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 10% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un polvo blanco (0,25 g), punto de fusión: 183°C.

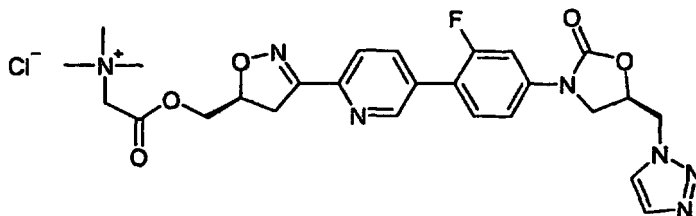
MS (electropulverización): 610 (MH⁺) para C₂₉H₃₂FN₇O₇

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,12 (t, 3H); 1,35 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 2,30 (t, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,30 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,91 - 3,98 (m, 3H); 4,15 (dd, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,02 (bt, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 27 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 28

Cloruro de 2-[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi]-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminio



Se disolvió N,N-dimetilglicinato de [3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo (Ejemplo 26: 100 mg, 0,19 mMol) en 1 ml de DMF con calentamiento y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (0,15 ml, 2,4 mmoles) y la mezcla se agitó 45 minutos y se diluyó con éter (15 ml). La suspensión aceitosa se sonicó, se trituró y se decantó para proporcionar un resto que se trituró con acetato de etilo (5 ml). El sólido resultante se disolvió en 2: 1 acetonitrilo: agua (6 ml) y se pasó a través de un cartucho de 2 g de gel de sílice de fase reversa C-18 que se lavó posteriormente con 1: 1 acetonitrilo: agua (15 ml). Se añadió Dowex 1X2-100 (resina de intercambio iónico en forma de cloruro, 5 g) a los filtrados combinados, la suspensión se agitó unos minutos y se filtró. El lecho de la resina se lavó con acetonitrilo y

ES 2 305 732 T3

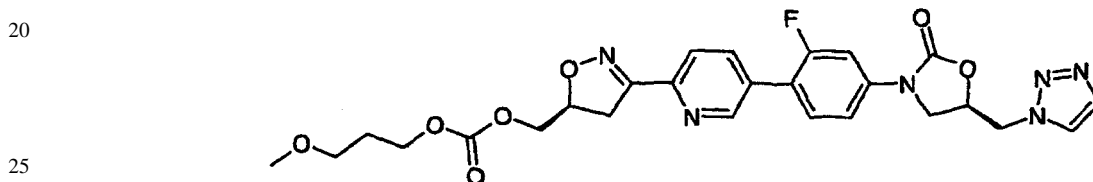
los filtrados combinados se evaporaron. El resto se combinó con 10: 1 acetato de etilo: acetonitrilo (11 ml), se sonicó y se trituró para proporcionar un sólido que se recogió y se lavó con acetato de etilo. El material se secó en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg). Pf 188°C.

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (s, 9H); 3,39 (dd, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,27 - 4,36 (m, 2H); 4,44 (dd, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

10 El Ejemplo 28 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 29

- 15 *Carbonato de (5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil-3-metoxipropilo*



30 Se disolvió 3-metoxi-1-propanol (155 mg, 1,72 mMol) en diclorometano (3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno: 1,5 ml, 2,8 mmoles) y se dejó que la disolución volviera lentamente hasta temperatura ambiente toda la noche. La disolución se concentró en vacío para proporcionar el intermedio cloroformato como un aceite claro, que se disolvió en diclorometano (2 ml). La disolución de cloroformato se añadió a una disolución enfriada en hielo de (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 200 mg, 0,46 mMol), DMF (5 ml) y piridina (0,4 ml, 4,96 mMol). Se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agitó durante 2 horas más. Se añadió acetato de etilo, seguido de lavado con NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice; elución con 1 a 10% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se juntaron, se evaporaron, se disolvieron en una cantidad mínima de diclorometano y se precipitaron con éter. El sólido se recogió en un filtro y se lavó con éter. El compuesto del título se obtuvo así como un sólido blanco, 133 mg. Pf 142°C.

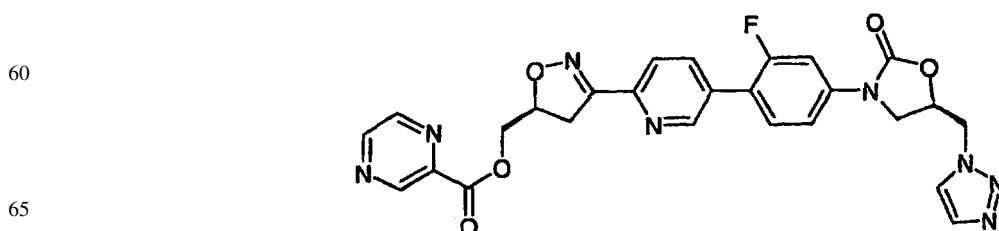
40 MS (electropulverización): 555 (M+1) para C₂₆H₂₇FN₆O₇

- 45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (p, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 3,59 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,12 (t, 2H); 4,22 (dd, 1H); 4,30 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,02 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 29 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 30

- 55 *Pirazina-2-carboxilato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo*



ES 2 305 732 T3

Se combinaron Ácido pirazina-2-carboxílico (118 mg, 0,95 mMol), (5*R*)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 200 mg, 0,46 mMol), 4-(dimetilamino)piridina (5 mg, 0,041 mmoles) y DMF (2 ml) y se calentaron para proporcionar una disolución clara. Se dejó que la disolución se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió diisopropilcarbodiimida (0,15 ml, 0,96 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 horas, se añadió acetato de etilo seguido de lavado con NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó, se trituró con 1:5 éter: hexano, se disolvió en 1:1 acetonitrilo: metanol, se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice; elución con 1 a 10% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se juntaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 159 mg.

Pf 205 - 226°C.

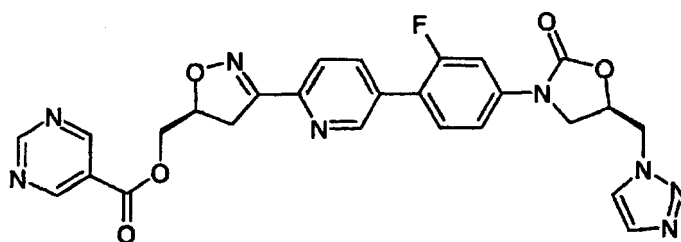
MS (electropulverización): 545 (M+1) para C₂₆H₂₁FN₈O₅

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,48 (dd, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,49 (dd, 1H); 4,59 (dd, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,18 (m, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (dm, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (dm, 2H); 8,88 (d, 1H); 9,14 (d, 1H).

El Ejemplo 30 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 31

[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidina



Se combinaron Ácido pirimidina-5-carboxílico (113 mg, 0,91 mMol), (5*R*)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 200 mg, 0,46 mMol), 4-(dimetilamino)piridina (5 mg, 0,041 mmoles) y DMF (2 ml) y se calentaron para proporcionar una disolución clara. Se dejó que la disolución se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió diisopropilcarbodiimida (0,15 ml, 0,96 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 horas para proporcionar una suspensión que se diluyó con éter (50 ml) y hexano (25 ml). Los sólidos se recogieron, se lavaron con éter, se disolvieron en 1:1 acetonitrilo: metanol, se adsorbieron en gel de sílice y se purificaron por cromatografía (gel de sílice; elución con 1 a 10% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se juntaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 160 mg.

Pf 253 - 264°C.

MS (electropulverización): 545 (M+1) para C₂₆H₂₁FN₈O₅

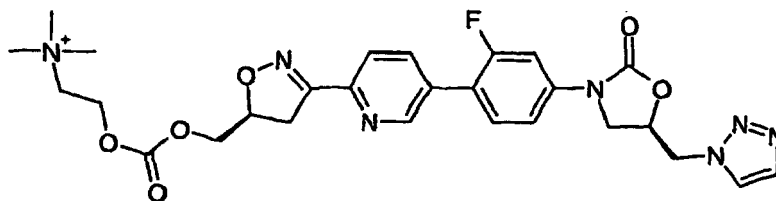
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,52 (dd, 1H); 3,68 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,47 (dd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,18 (m, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,08 (dm, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 9,17 (s, 2H); 9,39 (s, 1H).

El Ejemplo 31 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

ES 2 305 732 T3

Ejemplo 32

2-[[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi]carbonil]oxi]; cloruro de N,N,N-trimetiletanaminio



Se suspendió cloruro de colina (2 g, 14,3 mmoles) en THF (100 ml) y se añadió fosgeno (1,93 M en tolueno, 28 ml, 54,04 mmoles). La suspensión se agitó vigorosamente durante 40 horas seguido de filtración, lavado con hexano y secado en vacío para rendir cloroformato de colina crudo como un sólido blanco (2,66 g).

Se disolvió (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 0,20 g, 0,46 mmoles) en DMF (5 ml) y piridina (0,4 ml) con calentamiento y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformato de colina crudo (460 mg, 2,28 mmoles) y la suspensión se agitó y se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó hasta 50°C durante 4 horas. Se añadió una segunda parte de cloroformato de colina crudo (460 mg, 2,28 mmoles) y se continuó el calentamiento durante 12 horas. La mezcla se diluyó con metanol para proporcionar una disolución clara, se agitó unos minutos y se concentró en vacío. El material se purificó por HPLC preparativa en fase reversa (fase estacionaria C8: gradiente 0,1% de TFA, 5 - 50% de acetonitrilo / agua). Las fracciones que contienen el producto se evaporaron a sequedad, se disolvieron en metanol y se pasaron sobre un lecho de ~5 g Dowex 1X2-100 (resina de intercambio iónico en forma de cloruro), la resina se lavó con metanol y los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar un sólido amarillo espumoso que se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se precipitó con la adición de éter. El aceite espeso resultante se sonicó y se trituró con 1: 1 acetonitrilo: agua para rendir un sólido que se recogió y se lavó con éter. Este material se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (110 mg), punto de fusión: 180 - 190°C.

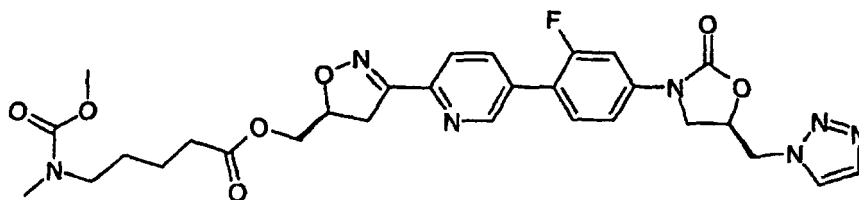
MS (electropulverización): 569 (MH⁺) para C₂₇H₃₁FN₇O₆

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,09 (s, 9H); 3,34 (dd, 1H); 3,61 (dd, 1H); 3,69 (bm, 2H); 3,96 (dd, 1H); 4,24 - 4,32 (m, 2H); 4,37 (dd, 1H); 4,54 (bm, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,04 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

El Ejemplo 32 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 33

5-[(Metoxycarbonil)(metil)amino]pentanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinó 1-metil-2-piperidona (5ml, 44,1 mmoles) con hidróxido de bario (3,8 g, 26,95 mmoles) y agua (55 ml). La suspensión se calentó hasta 110°C durante 6 horas y se enfrió en un baño de hielo. Se hizo burbujear dióxido de carbono gas a través de la disolución durante 20 minutos. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad. El resto se trituró con acetonitrilo, se recogió, se lavó con éter y se secó en vacío para rendir ácido 5-(metilamino)pentanoico como un sólido blanco (2,95 g). Se suspendieron ácido 5-(Metilamino)pentanoico (2 g, 15,3 mmoles) y carbonato de potasio (13 g, 94 mmoles) en agua (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformato de metilo (5 ml, 65 mmoles) durante 30 segundos, la mezcla se agitó y se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió HCl concentrado (20 ml), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido 5-[(metoxycarbonil)(metil)amino]pentanoico como un aceite claro espeso (2,56 g).

ES 2 305 732 T3

Se combinaron el carbamato preparado como antes (0,175 g, 0,93 mmoles), (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 0,25 g, 0,57 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,08 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,19 g, 0,99 mmoles) en DMF (2 ml). La suspensión se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 10% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un polvo blanco (0,18 g), punto de fusión: 82°C.

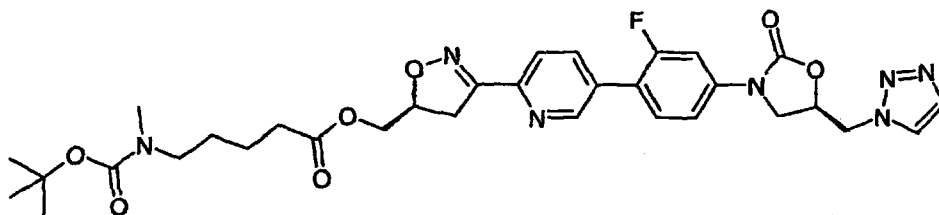
MS (electropulverización): 610 (MH⁺) para C₂₉H₃₂FN₇O₇,

¹H-RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ: 1,42 (bm, 4H); 2,32 (bm, 2H); 2,75 (s, 3H); 3,11 (bm, 2H); 3,28 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,58 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 33 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 34

5-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinó 1-metil-2-piperidona (5 ml, 44,1 mmoles) con hidróxido de bario (3,8 g, 26,95 mmoles) y agua (55 ml). La suspensión se calentó hasta 110°C durante 6 horas y se enfrió en un baño de hielo. Se hizo burbujear dióxido de carbono gas a través de la disolución durante 20 minutos. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad. El resto se trituró con acetonitrilo, se recogió, se lavó con éter y se secó en vacío para rendir ácido 5-(metilamino)pentanoico como un sólido blanco (2,95 g). Se suspendieron Ácido 5-(metilamino)pentanoico (5 g, 38 mmoles) e hidróxido de sodio (disolución acuosa al 50%, 6,6 g, 82 mmoles) en agua (30 ml) y dioxano (20 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (11 g, 50 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó hasta aproximadamente pH 5 con HCl concentrado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido 5-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoico crudo como un aceite claro espeso (14 g).

Se combinaron el carbamato crudo preparado como antes (2 g, 8,6 mmoles), (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 1 g, 2,28 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,4 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,28 g, 6,67 mmoles) en DMF (10 ml). La suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 5% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,28 g), punto de fusión: 121°C.

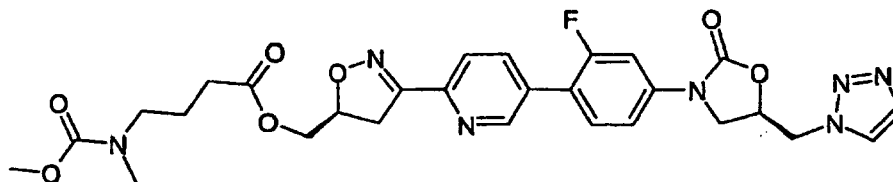
MS (electropulverización): 652 (MH⁺) para C₃₂H₃₈FN₇O₇

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (s, 9H); 1,41 (s a, 4H); 2,33 (bt, 2H); 2,69 (s a, 3H); 3,08 (bt, 2M; 3,29 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,68 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 34 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 35

4-[(metoxycarbonil)(metil)amino]butanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se suspendieron Hidrocloruro del ácido 4-(metilamino)butírico (5 g, 32,5 mmoles) y carbonato de potasio (18 g, 130 mmoles) en agua (50 ml) y dioxano (25 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformato de metilo (13 ml, 168 mmoles) durante 1 minuto, la mezcla se agitó y se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió HCl concentrado (20 ml), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido 4-[(metoxycarbonil)(metil)amino]butírico como un aceite claro espeso (9,7 g).

Se combinaron el carbamato preparado como antes (0,32 g, 1,83 mmoles), (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 0,2 g, 0,46 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,08 mmoles) e hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,19 g, 0,99 mmoles) en DMF (2 ml). La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 10% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,23 g, punto de fusión: 135°C).

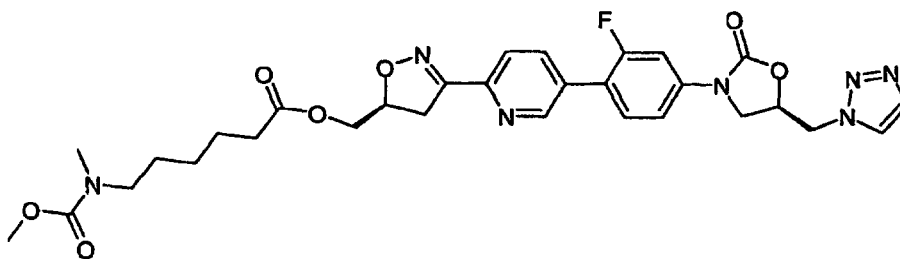
MS (electropulverización): 596 (MM⁺) para C₂₈H₃₀FN₇O₇

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,67 (p, 2H); 2,27 (t, 2H); 2,73 (s, 3H); 3,16 (t, 2H); 3,31 (dd, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,59 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,15 (dd, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 35 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 36

6-[(metoxycarbonil)(metil)amino]hexanoato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinó N-metil-caprolactama (15 g, 118 mmoles) con hidróxido de bario (10,1 g, 72 mmoles) y agua (150 ml). La suspensión se calentó hasta 110°C durante 18 horas y se enfrió en un baño de hielo. Se hizo burbujear dióxido de carbono gas a través de la disolución durante 20 minutos. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad. El resto se trituró con acetonitrilo, se recogió, se lavó con éter y se secó en vacío para rendir ácido 6-(metilamino)hexanoico como un sólido blanco (10,7 g). Se suspendieron Ácido 6-(metilamino)hexanoico (5 g, 34,5 mmoles) y carbonato de potasio (18 g, 130 mmoles) en agua (50 ml) y dioxano (25 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformato de metilo (13 ml, 168 mmoles) durante 1 minuto, la mezcla se agitó y se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió HCl concentrado (20 ml), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido 6-[(metoxycarbonil)(metil)amino]hexanoico como un aceite claro espeso (5,7 g).

ES 2 305 732 T3

Se combinaron el carbamato preparado como antes (0,37 g, 1,82 mmoles), (5*R*)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 0,2 g, 0,46 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,08 mmoles) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,19 g, 0,99 mmoles) en DMF (2 ml). La suspensión se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente resultando en una disolución clara. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El resto obtenido después de filtrar y de evaporar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0,5 a 10% de metanol en diclorometano). La evaporación de las fracciones que contienen el producto y la trituración del sólido resultante con éter dietílico rindió el compuesto del título como un polvo blanquecino (0,225 g), punto de fusión: 103°C.

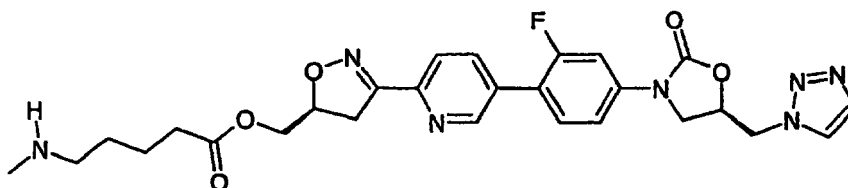
MS (electropulverización): 624 (MH⁺) para C₃₀H₃₄FN₇O₇

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16 (p, 2H); 1,36 (p, 2H); 1,48 (p, 2H); 2,29 (t, 2H); 2,74 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,29 (dd, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,58 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,30 (t, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,68 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

El Ejemplo 36 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 37

5-(metilamino)pentanoato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se combinó 5-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo (Ejemplo 34: 0,5 g, 0,77 mmoles) con ácido acético (15 ml) y ácido clorhídrico (disolución 4M en dioxano, 1 ml, 4 mmoles). La suspensión se calentó durante 2 minutos a aproximadamente 80°C para disolver la mayoría del material suspendido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales y se concentró bajo presión reducida. Los sólidos residuales se disolvieron en agua (40 ml) y se extrajeron dos veces con acetato de etilo (20 ml). La evaporación de la capa acuosa seguida de secado bajo presión reducida proporcionó un sólido que se disolvió en metanol (1 ml) y precipitó mediante la adición de éter dietílico (10 ml). La disolución se decantó y se repitió la precipitación. El aceite pegajoso resultante se secó en vacío a 50°C para proporcionar la sal hidrocloreto del compuesto del título como un sólido higroscópico (0,46 g), punto de fusión: 184°C.

MS (electropulverización): 552 (MR⁺) para C₂₇H₃₀FN₇O₅

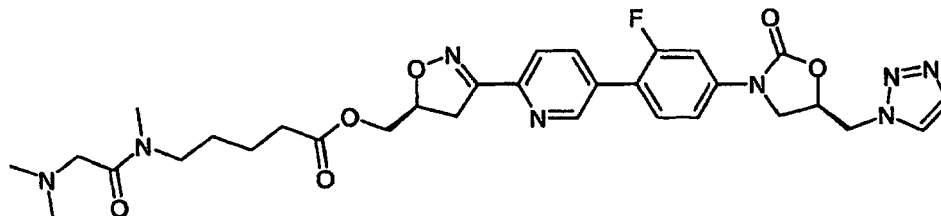
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,55 (bm, 4H); 2,36 (t, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,82 (m, 2H); 3,31 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,54 (s a, 2H); 8,83 (s, 1H).

El Ejemplo 37 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

ES 2 305 732 T3

Ejemplo 38

5-[(*N,N*-dimetilglicil)(metilamino)pentanoato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



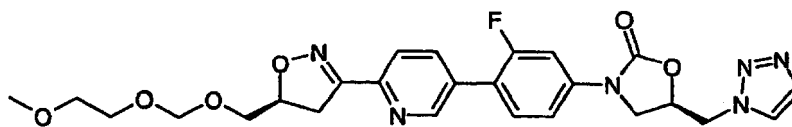
Se suspendieron 5-(metilamino)pentanoato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo (Ejemplo 37: 134 mg, 0,23 mMol), *N,N*-dimetilglicina (140 mg, 1,36 mMol), 1,3-diisopropilcarbodiimida (121 mg, 0,96 mMol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mMol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó un día, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía (gel de sílice; elución con 1 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como la base libre. La muestra se disolvió en cloruro de metileno (0,5 ml), se trató con HCl (disolución 4M en dioxano, 0,05 ml) y se diluyó con éter dietílico (10 ml). La suspensión se sonicó y se trituró, la disolución se decantó de los sólidos que se resuspendieron en éter dietílico seguido de sonicación adicional y filtración. El sólido se secó en vacío para rendir la sal hidrócloruro del compuesto del título como un sólido amarillo claro (95 mg), punto de fusión: 133°C.

MS (electropulverización): 673 (MH⁺) para C₃₁H₃₇FN₈O₆

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,42 - 1,53 (bm, 4H); 2,36 (m, 2H); 2,78 (s, 6H); 2,85 (s, 3H); 3,27 - 3,36 (m, 3H); 3,60 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 4,13 - 4,32 (m, 5H); 4,86 (d, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,00 (d, 1H). El Compuesto 38 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 39

(5*R*)-3-{3-Fluoro-4-[6-[(5*S*)-5-[(2-metoxietoxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il]fenil}-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se mezclaron (5*R*)-3-(3-fluoro-4-[6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il]fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 250 mg, 0,57 mmoles), diisopropil etil amina (238 μL, 1,37 mmoles) y cloruro de 2-metoxietoximetil (MEMCI) (78 μL, 0,68 mmoles) en DMF seco (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron más diisopropil etilamina (250 μL, 1,44 mmoles) y MEMCI (100 μL, 0,88 mmoles) y se agitó durante 6 horas más. Se añadió de nuevo MEMCI (90 μL, 0,79 mmoles) y se agitó toda la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con acetona/hexanos 3:1 y la precipitación del diclorometano/hexanos proporcionó el producto como un sólido blanquecino (261 mg).

MS (ESP): 527,57 (MH⁺) para C₂₅H₂₇FN₆O₆

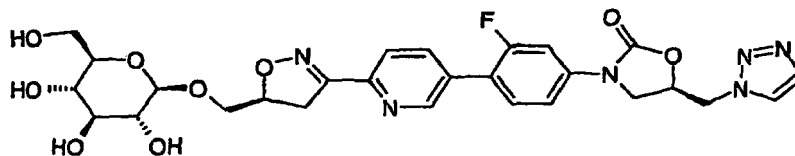
¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 3,23 (s, 3H); 3,26-3,70 (m, 8H); 3,96 (dd, 1H); 4,29 (dd, 1H); 4,66 (s, 2H); 4,86 (d, 2H); 4,93 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H).

El Ejemplo 39 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

ES 2 305 732 T3

Ejemplo 40

β -D-glucopiranosido de [(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



Se mezclaron β -D-glucopiranosido de [(5S)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo (Intermedio 20, 0,150 g, 0,36 mmoles), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 0,153 g, 0,39 mmoles), carbonato de sodio (0,152 g, 1,43 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,041 g, 0,036 mmoles) en DMF/ agua (10: 1, 5 mL) bajo nitrógeno y se calentó en un baño a 70°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con diclorometano/ metanol 5:1 seguida de cristalización de etanol proporcionó el producto como un sólido incoloro (83 mg).

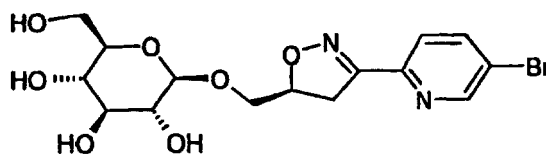
MS (ESP): 601,06(MH⁺) para C₂₇H₂₉FN₆O₉

¹H RMN 300 MHz (MeOD-d₄) δ : 3,17-3,60 (m, 7H); 3,75-3,90 (m, 2H); 4,00-4,10 (m, 2H); 4,28-4,39 (m, 2H); 4,85-4,95 (m, 2H); 5,03 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,53-7,60 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,00 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,74 (s, 1H).

El Ejemplo 40 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Intermedio 20

β -D-Glucopiranosido de [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



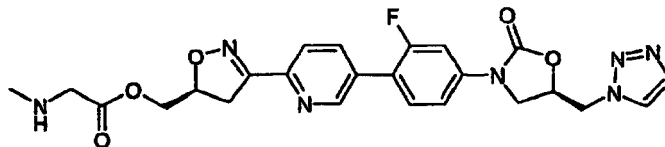
A una disolución de [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 11, 0,369 g, 1,43 mmoles) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(2,2,2-tricloroetanamidoil)- α -D-glucopiranososa (R.R. Schmidt y J. Michel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19 (1980), 731-732) en diclorometano seco (20 mL) en tamices moleculares (perlado, 4Å) se añadió gota a gota a -20°C una disolución de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en diclorometano (0,02 M, 10 mL). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió disolución adicional de catalizador (5 mL) y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se paró mediante la adición de trietilamina (3 gotas), se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/ acetona 2:1 proporcionó 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido de [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo crudo como una mezcla con el intermedio 11. A una disolución de esta mezcla en metanol seco (5 mL) se añadió carbonato de potasio (20 mg) y se agitó vigorosamente durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó sobre Amberlita CG-50-II (forma H⁺-), se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con diclorometano/ metanol 8:1 proporcionó el producto como un sólido incoloro (157 mg).

MS (ESP): 419/ 421 (MH⁺) para C₁₅H₁₉BrN₂O₇

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆+ D₂O) δ : 2,90-3,16 (m, 4H); 3,25 (dd, 1H); 3,37-3,48 (m, 2H); 3,59-3,65 (m, 2H); 3,89 (dd, 1H); 4,18 (d, 1H, J_{H1,H2} 7.7 Hz, H-1); 4,92 (m, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,08 (dd, 1H); 8,71 (brs, 1H).

Ejemplo 41

N-Metilglicinato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



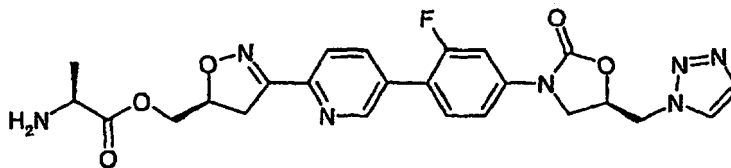
Se mezclaron (5*R*)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 200 mg, 0,46 mmoles), diisopropil etilamina (122 mg, 0,94 mmoles), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) (188 mg, 0,49 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (64 mg, 0,47 mmoles) y *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (98 mg, 0,52 mmoles) en DMF seco (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió más HATU (94 mg, 0,25 mmoles) y se agitó durante 24 horas más. Se añadió acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (2 veces con 5 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con 3% de metanol en diclorometano proporcionó el intermedio protegido con BOC como un sólido incoloro; este sólido se disolvió en 1,4-dioxano seco (2 mL), se añadió HCl en dioxano (4M, 4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico seco y se secó bajo presión reducida a 60°C para proporcionar la sal HCl del producto como un sólido incoloro (173 mg).

MS (ESP): 510,54 (MH⁺) para C₂₄H₂₄FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 2,60 (s, 3H); 3,35 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,95 (m, 3H); 4,29 (dd, 2H); 4,40 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,05 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 9,21 (brs, 2H). El Ejemplo 41 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 42

L-Alaninato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



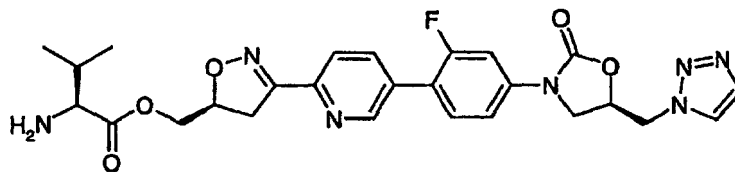
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 41, excepto en que para el bloque de construcción de aminoácido se utilizó *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alanina (98 mg, 0,52 mmoles). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (175 mg).

MS (ESP): 510,58 (MH⁺) para C₂₄H₂₄FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 1,35 (d, 3H); 2,70 (d, 2H); 3,35 (dd, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,29 (dd, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,05 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,45 (brs, 2H); 8,85 (s, 1H). El Ejemplo 42 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 43

L-Valinato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



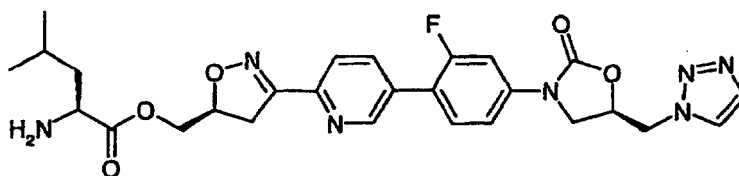
Se hizo reaccionar (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 200 mg, 0,46 mmoles) con *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (113 mg, 0,52 mmoles) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, excepto en que en lugar de HATU/HOBt se utilizó hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (175 mg, 0,91 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (14 mg, 0,11 mmoles) se utilizó en lugar de diisopropil etilamina. La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (200 mg).

MS (ESP): 538,56 (MH⁺) para C₂₆H₂₈FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 0,91 (2xd, 6H); 2,12 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,29 (dd, 2H); 4,40 (m, 1H); 4,86 (d, 2H); 5,05 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,61 (brs, 1H); 8,81 (s, 1H). El Ejemplo 43 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 44

L-Leucinato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



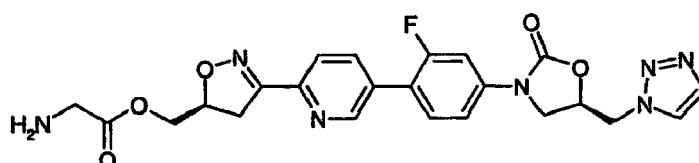
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-leucina (208 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (161 mg).

MS (ESP): 552,60 (MH⁺) para C₂₇H₃₀FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 0,71 (2xd, 6H); 1,5 (dd, 2H); 1,65 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,31 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,51 (brs, 2H); 8,81 (s, 1H). El Ejemplo 44 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 45

Glicinato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



ES 2 305 732 T3

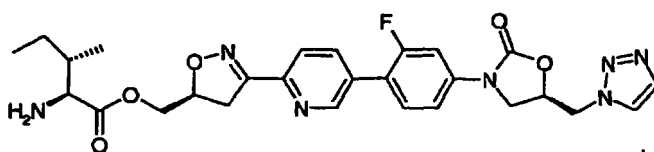
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-glicina (158 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (140 mg).

MS (ESP): 496,52 (MH⁺) para C₂₃H₂₂FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 3,35 (dd, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,95 (m, 3H); 4,31 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,31 (brs, 2H); 8,81 (s, 1H). El Ejemplo 45 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 46

L-Isoleucinato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



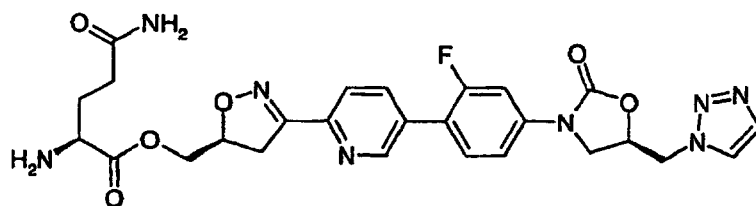
Se hicieron reaccionar (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 2.000 mg, 4,6 mmoles), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-isoleucina (2,1 g, 9,13 mmoles), EDC (1,84 g, 9,13 mmoles) y DMAP (150 mg, 1,23 mmoles) como se describe en el Ejemplo 43 en DMF seco (10 mL). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido blanquecino (2,0 g).

MS (ESP): 552,17 (MR⁺) para C₂₇H₃₀FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 0,71 (t, 3H); 0,87 (d, 3H); 1,20 (m, 1H); 1,40 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,31 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (t, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,55 (br, 2H); 8,81 (s, 1H). El Ejemplo 46 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 47

L-Glutaminato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



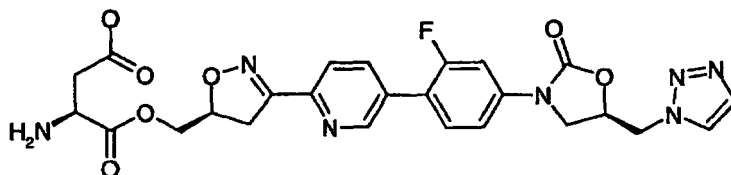
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-glutamina (222 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (200 mg).

MS (ESP): 496,52 (MH⁺) para C₂₆H₂₇FN₈O₆

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 2,00 (m, 2H); 2,26 (m, 2H); 3,40 (dd, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,31 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 6,98 (brs, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,71 (brs, 2H); 8,81 (s, 1H). El Ejemplo 47 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 48

L-Aspartato de 1-[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



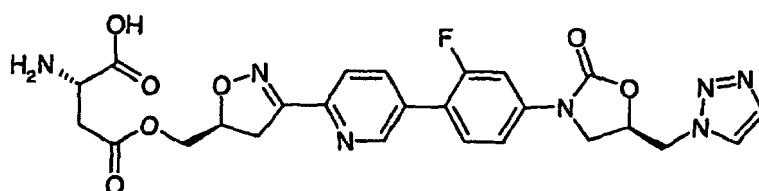
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó éster 4-*terc*-butilico del ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-aspartico, sal de dicitohexilamonio (423 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl cruda del producto se purificó adicionalmente por HPLC de fase reversa con 5%~95% de acetonitrilo en agua para proporcionar el producto como un sólido incoloro (98 mg).

MS (ESP): 552,57 (M-H⁻) para C₂₅H₂₄FN₇O₇

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 2,82 (dd, 2H); 3,35 (dd, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,31 (m, 4H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,41 (brs, 2H); 8,81 (s, 1H); 13,00 (brs, 1H). El Ejemplo 48 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 49

L-Aspartato de 4-[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



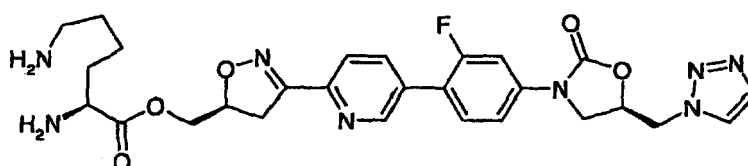
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó éster 1-*terc*-butilico del ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-aspartico (266 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl cruda del producto se purificó adicionalmente por HPLC de fase reversa con 5%~95% de acetonitrilo en agua para proporcionar el producto como un sólido incoloro (98 mg).

MS (ESP): 554,56 (MH⁺) para C₂₅H₂₄PN₇O₇

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 2,85 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,15-4,35 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,82 (s, 1H). El Ejemplo 49 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 50

L-Lisinato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



ES 2 305 732 T3

Se mezclaron (5*R*)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 375 mg, 0,86 mmoles), EDC (345 mg, 1,28 mmoles), DMAP (25 mg, 0,20 mmoles) y *N*²,*N*⁶-bis (*terc*-butoxicarbonil)-L-lisina (444 mg, 0,52 mmoles) en DMF seco (6 mL) y se hicieron reaccionar según el procedimiento descrito para el Ejemplo 43. La sal bis HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (400 mg).

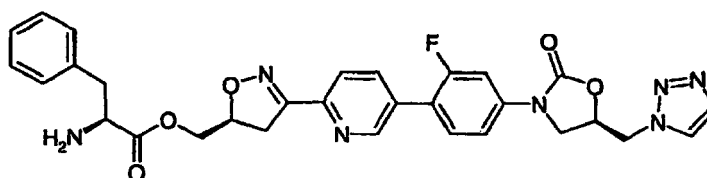
MS (MP): 567,48 (MH⁺) para C₂₇H₃₁FN₈O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 1,45 (m, 4H); 1,76 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,35 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 4,0 (m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 4,40 (d, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,05 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,90-8,10 (m, 4H); 8,18 (s, 1H); 8,55 (m, 2H); 8,81 (s, 1H).

El Ejemplo 50 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 51

L-Fenilalaninato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piperidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



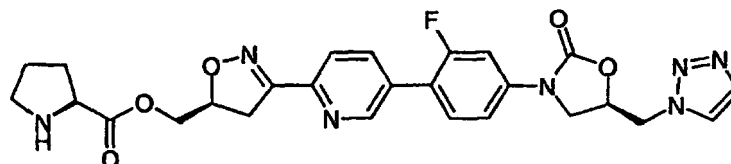
La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (244 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (255 mg).

MS (ESP): 586,12 (MH⁺) para C₃₀H₂₈FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 3,35 (dd, 1H); 3,45 (dd, 2H); 3,60 (dd, 1H); 4,0 (dd, 1H); 4,31 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,21 (m, 5H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,51 (brs, 2H); 8,81 (s, 1H). El Ejemplo 51 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Ejemplo 52

L-Prolinato de [(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]}fenil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



La preparación siguió el procedimiento descrito para el Ejemplo 43, excepto en que como bloque de construcción de aminoácido se utilizó *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-prolina (198 mg, 0,9 mmoles). La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (290 mg).

MS (ESP): 636-19 (MH⁺) para C₂₆H₂₆FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) (sal HCl) δ: 1,95 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 3,18 (m, 2H); 3,35 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 4,0 (dd, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,4 (m, 2H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 9,05 (brs, 1H); 10,12 (brs, 1H). El Ejemplo 52 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

10

15



25

30

35

40



50

55

60



60

ES 2 305 732 T3

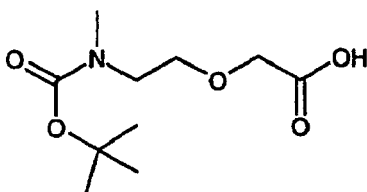
cromatografía y escisión del grupo BOC se realizaron como se describe en el Ejemplo 21 para proporcionar la sal HCl del producto como un sólido incoloro (200 mg).

MS (ESP): 554,05 (MH⁺) para C₂₆H₂₈FN₇O₆

¹H-RMN 300 MHz (CDCl₃) δ: 2,50 (s, 3H); 2,55 (t, 2H); 3,07 (m, 2H); 3,35 (dd, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,95 (dd, 1H); 4,23 (s, 2H); 4,30 (m, 2H); 4,82 (d, 2H); 5,05 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,95-8,10 (m, 2H); 8,20 (s, 1H); 8,85 (brs, 2H). El Ejemplo 54 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

Intermedio 22

Ácido {2-[(*tert*-Butoxicarbonil)(*metil*)amino]etoxi}acético

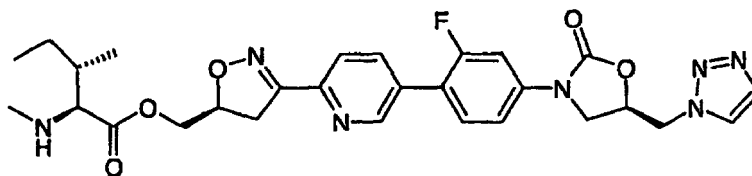


Se mezcló Ácido [2-(*metil*amino)etoxi]acético (Bull. Soc. Chim.; 1956, 1210) (130 mg, 0,98 mmoles) con trietilamina (0,56 mL, 4,0 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (647 mg, 3,0 mmoles) se hicieron reaccionar en DMF seco (5 mL) como se ha descrito para el Intermedio 21 para proporcionar el producto crudo como un aceite (229 mg), que se utilizó sin purificación adicional.

MS (ESP): 232,22 (M-H⁻) para C₁₀H₁₉NO₅

Ejemplo 55

N-Metil-*L*-isoleucinato de [(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilo



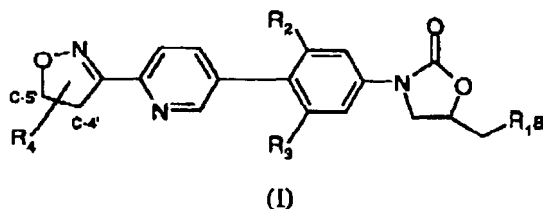
Se mezclaron (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 1: 250 mg, 0,57 mmoles), EDC (230 mg, 1,14 mmoles), DMAP (20 mg, 0,16 mmoles) y *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-*L*-isoleucina (280 mg, 1,14 mmoles) en DMF seco (2 mL) y se hicieron reaccionar según el procedimiento descrito para el Ejemplo 43. La sal HCl del producto se obtuvo como un sólido incoloro (150 mg).

MS (ESP): 566,45 (MH⁺) para C₂₈H₃₂FN₇O₅

¹H-RMN 300 MHz (DMSO-d₆) δ: 0,71 (t, 3H); 0,87 (d, 3H); 1,20 (m, 1H); 1,40 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 2,57 (s, 3H); 3,35 (dd, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,31 (m, 3H); 4,86 (d, 2H); 5,08 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,97-8,07 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 9,20 (brs, 1H); 9,50 (brs, 1H). El Ejemplo 55 es un ejemplo no limitativo de un profármaco adecuado para los compuestos de la invención y es un profármaco adecuado del Ejemplo 1.

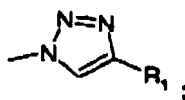
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



en la que

R_{1a} es $-NH(C=W)R_5$ o



W es O o S;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CF_3 , OMe, SMe, Me y Et;

R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), cianoalquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C), trihaloalquilo(1-4C), amino, alquil(1-4C)amino, di-alquil(1-4C)amino, alquil(1-4C)tio, alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), alquenoilo(2-4C), alquenoilo(2-4C), alquinoilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquenoilo(3-6C) y alcoxi(1-4C)carbonilo;

y en la que cada vez que aparece un sustituyente R_1 que contiene un resto alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo o cicloalquenoilo cada uno de dichos restos está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono disponible con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, OH y CN;

R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo(2-6C) (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro, metoxi, metiltio, azido y ciano), metilo (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, cloro, bromo, fluoro, metoxi, metiltio, hidroxilo, benciloxi, etinilo, alcoxi(1-4C)carbonilo, azido y ciano), 5-halo-2-tienilo, $-N(R_6)(R_7)$; $-OR_6$, $-SR_6$, alquenoilo(2-4C), $-alquilarilo(1-8C)$, $per-haloalquilo(1-8C)$, $-(CH_2)_p$ cicloalquilo(3-6C) y $-(CH_2)_p$ cicloalquenoilo(3-6C) en los que p es 0, 1 ó 2;

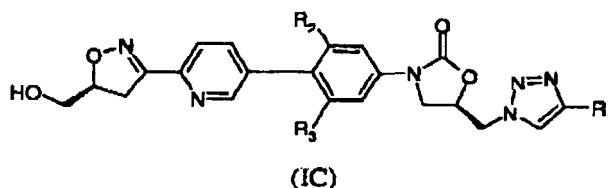
R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo(1-4C) (sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o más átomos de halógeno);

en la que R_4 es un sustituyente hidroximetilo en el C-4' del anillo de isoxazolina; o

R_4 es un sustituyente hidroximetilo en el C-5' del anillo de isoxazolina y la estereoquímica en el C-5' del anillo de isoxazolina y en el C-5 del anillo de oxazolidinona se selecciona de manera tal que el compuesto de fórmula (I) es un diastereómero único;

o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de éste.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IC), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste:

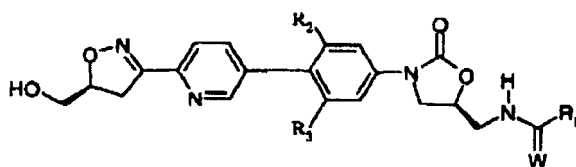


en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo (2-4C).

3. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (ID), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste,



(ID)

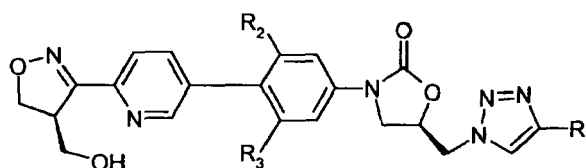
en la que

W es O;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_5 se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

4. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IE), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste,



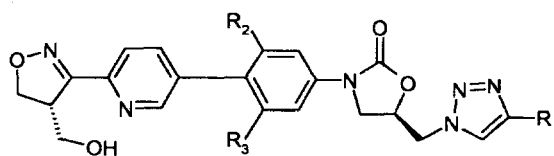
(IE)

en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo (2-4C).

5. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IF), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste,



(IF)

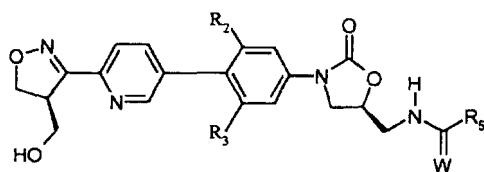
en la que

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), halógeno, dihaloalquilo(1-4C) y alquínilo(2-4C).

ES 2 305 732 T3

6. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IG), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste,



(IG)

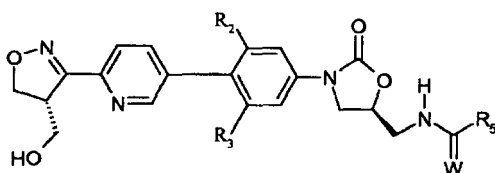
en la que

W es O;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₅ se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

7. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IH), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste,



(IH)

en la que

W es O;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor;

R₅ se selecciona de metilo, etilo, diclorometilo y ciclopropilo.

8. (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona; o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de éste.

9. Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la fórmula (I) según la Reivindicación 9, o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

11. Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, que es un éster formado a partir de un aminoácido o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

12. Un éster hidrolizable *in-vivo* según la Reivindicación 11, en el que el aminoácido se selecciona de leucina, iso-leucina, N-metil isoleucina, N-terc-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, valina, fenilalanina y prolina; y las sales aceptables farmacéuticamente de éste.

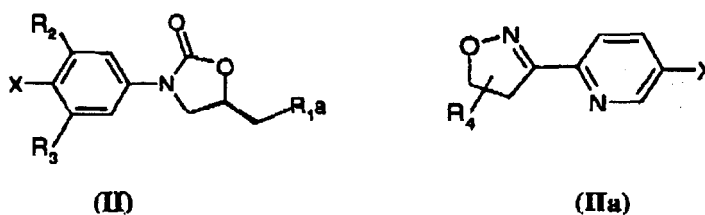
13. Un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para utilizarse como un medicamento.

14. La utilización de un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente.

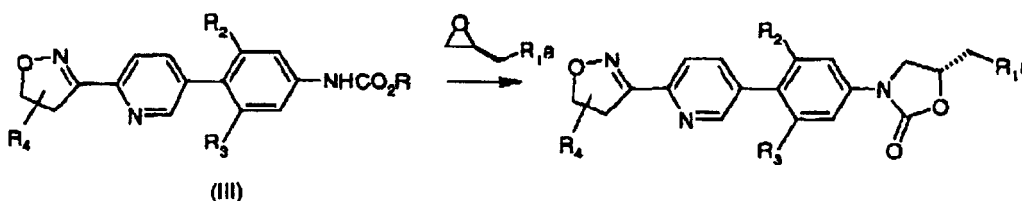
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* farmacéuticamente aceptable de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o sales, solvatos o ésteres hidrolizables *in-vivo* aceptables farmacéuticamente de éste, comprendiendo el proceso uno cualquiera de los procesos (a) a (l):

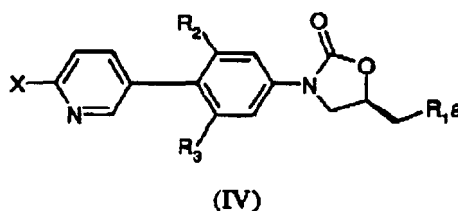
- a) por modificación de un sustituyente en, o introducción de un sustituyente en otro compuesto de la invención;
- b) por reacción de una parte de un compuesto de fórmula (II) (en la que X es un grupo saliente útil en el acoplamiento con paladio [0]) con una parte de un compuesto IIa, de nuevo con un grupo saliente X, de manera que el enlace piridil-fenil reemplaza los enlaces fenil-X y piridil-X;



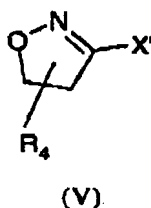
- c) por reacción de un derivado piridil-fenil carbamato (III) con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo de oxazolidinona;



- (d) por reacción de un compuesto de fórmula (IV):

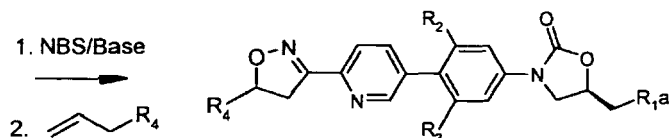
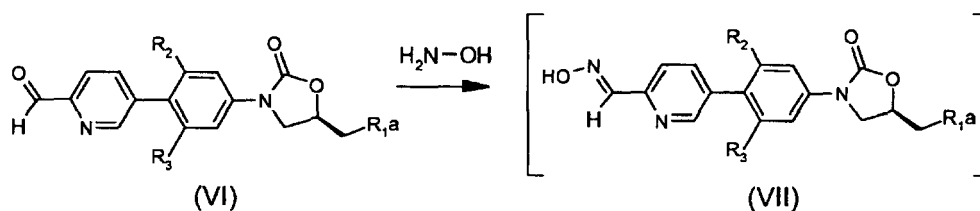


en la que X es un sustituyente reemplazable con un compuesto de la fórmula (V):

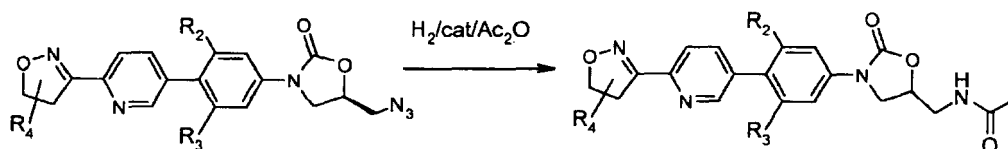


en la que X' es un sustituyente reemplazable en la que los sustituyentes X y X' se eligen para ser pares complementarios de sustituyentes que se sabe en la técnica que son adecuados como sustratos complementarios para reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición tales como paladio(0);

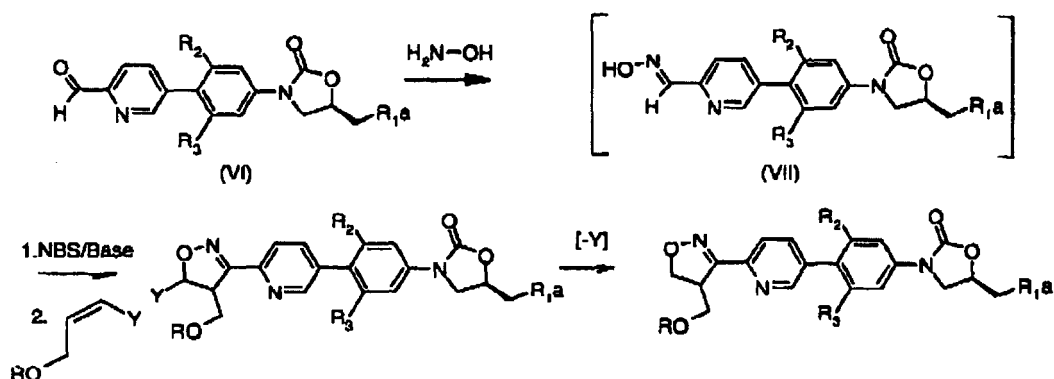
- e) por reacción de un derivado 3-piridilfenilbencil aldehído (VI) para formar un anillo de isoxazolina en la posición heteroarilo no desarrollada;



- f) cuando R_{1a} es un 1,2,3-triazol unido por N, por formación del anillo de triazol a partir de un intermedio funcionalizado adecuadamente en el que el sistema de anillo de isoxazol-piridil-fenilo está ya formado;
- g) para R_{1a} como un 1,2,3-triazol, por cicloadición a través de la azida a acetilenos;
- h) para R_{1a} como 1,2,3-triazol sustituido en 4, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar aminometiloxazolidinonas con sulfonilhidrazonas de 1,1-dihalocetona;
- i) para R_{1a} como 1,2,3-triazoles halogenados en 4, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar azidometil oxazolidinonas con cloruros de halovinilsulfonilo;
- j) para R_{1a} como NHCOCH_3 , los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por:



- k) para R_4 en C'4, puede utilizarse una olefina disustituída adecuadamente en la que Y es un grupo director regioselectivo en la cicloadición que se elimina posteriormente en una etapa final como se ilustra a continuación:



- l) una vía alternativa para obtener un epímero único preferido hidroxialquil R_4 en C4' o C5' es mediante la hidrólisis por esterasa enantioselectiva de una mezcla racémica de los ésteres en ese centro pro-quiral:

y posteriormente, si es necesario:

- i) eliminar cualquier grupo protector;
- ii) formar un éster hidrolizable *in-vivo*; y/o
- iii) formar una sal aceptable farmacéuticamente.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 co-formulado con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-positivas.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 co-formulado con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-negativas.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 junto con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-positivas, para co-administración.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* aceptable farmacéuticamente de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 junto con un agente antibacteriano que es activo frente a bacterias gram-negativas, para co-administración.