



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 342**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04769372 .6**  
86 Fecha de presentación : **13.09.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1668005**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Profármacos de aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas.**

30 Prioridad: **23.09.2003 US 505329 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2007**

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

72 Inventor/es:  
**Josyula, Vara Prasad Venkata Nagendra;**  
**Gadwood, Robert C.;**  
**Thomasco, Lisa Marie;**  
**Kim, Ji-Young;**  
**Choy, Allison Laura y**  
**Boyer, Frederick Earl Jr.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 278 342 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

Profármacos de aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a aciloximetilcarbamato-oxazolidinonas y sus preparaciones. Los compuestos de la presente invención tienen potente actividad con excelente biodisponibilidad oral contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

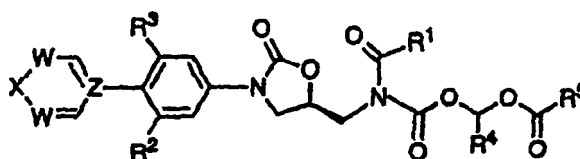
10 **Antecedentes de la invención**

Debido a la cada vez mayor resistencia antibiótica, los antibacterianos estructuralmente nuevos con un nuevo modo de acción se han vuelto cada vez más importantes en el tratamiento de infecciones bacterianas. Los antibacterianos efectivos deben exhibir potente actividad contra varios patógenos humanos y veterinarios, incluyendo bacterias aeróbicas gram-positivas tales como estafilococos y estreptococos múltiplemente resistentes, organismos anaerobios tales como bacterioides y especies de clostridios, y organismos acidoresistentes tales como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*.

Entre los más nuevos agentes antibacterianos, los compuestos de oxazolidinona son la clase sintética más reciente de antimicrobianos activos contra varios microorganismos patógenos. Sin embargo, algunas de estas oxazolidinonas no son absorbidas suficientemente para conseguir los niveles en sangre deseados en un sujeto mamífero. Esta invención proporciona un nuevo tipo de profármaco de oxazolidinona que mejora notablemente la biodisponibilidad oral de los compuestos descritos aquí. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en un compuesto descrito aquí de tal modo que las modificaciones se pueden escindir *in vivo* para desprender el compuesto original.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

X es -SO-, -SO<sub>2</sub>-, o -SONR<sup>6</sup>-;

45 Z es -C-, -CH-, o -N-;

cada “ ” independientemente está ausente, o es un enlace;

50 cada W es independientemente -CHR<sup>6</sup>-, CHR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, o está ausente;

R<sup>1</sup> es

(a) -NH<sub>2</sub>,

55 (b) -NH-alquilo de C<sub>1-4</sub>,

(c) -alquilo de C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 halo,

60 (d) -alqueno de C<sub>2-6</sub>,

(e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>,

(f) -O-alquilo de C<sub>1-4</sub>,

65 (g) -S-alquilo de C<sub>1-4</sub>, o

(h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>;

## ES 2 278 342 T3

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente -H, o -F;

R<sup>4</sup> es -H, -alquilo de C<sub>1-4</sub>, o -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

5 R<sup>5</sup> es

(a) -alquilo de C<sub>1-10</sub>,

(b) -cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>,

10

(c) -arilo,

(d) -het,

15

(e) -O-alquilo de C<sub>1-10</sub>,

(f) -O-cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>,

(g) O-arilo,

20

(h) -O-het,

(i) -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NH<sub>2</sub>,

25

(j) -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NHCO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>,

(k) -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NHCOC(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NH<sub>2</sub>, o

(l) -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NHCOC(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NHCO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>;

30

cada R<sup>6</sup> es independientemente -H, o -alquilo de C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>7</sup> es independientemente -H, -alquilo de C<sub>1-4</sub>, en el que el -alquilo de C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup><sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, fenilo, het, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente forman het;

35

arilo es fenilo, bifenilo, o naftilo;

het es un anillo aromático, o un anillo saturado o insaturado que no es aromático, de 3 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NQ, y S dentro del anillo, en la que Q está ausente, o es H, alquilo de C<sub>1-4</sub> o -CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>;

40

en cada caso, el alquilo de C<sub>1-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, OC(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(=O)O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, fenilo o S(O)<sub>n</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>;

45

en cada caso, el cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo de C<sub>1-4</sub>, O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, OC(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(=O)O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, o S(O)<sub>n</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>;

en cada caso, el arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo de C<sub>1-4</sub>, O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, OC(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(=O)O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, o S(O)<sub>n</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>;

50

en cada caso, el het está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo de C<sub>1-4</sub>, O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, OC(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>, C(=O)O-alquilo de C<sub>1-4</sub>, S(O)<sub>n</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>, u oxo;

55

y cada n es independientemente 0-4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona también:

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

60

un uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para preparar un medicamento para tratar infecciones microbianas gram-positivas o gram-negativas.

65

La invención puede proporcionar también algunos nuevos intermedios y procedimientos que son útiles para preparar compuestos de fórmula I.

**Descripción detallada de la invención**

A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

El contenido de átomos de carbono de varios restos que contienen hidrocarburo se indica por un prefijo que designa el mínimo y máximo número de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, el prefijo  $C_{i-j}$  indica un resto del número entero “i” al número entero “j” de átomos de carbono, inclusive. De este modo, por ejemplo, alquilo de  $C_{1-7}$  se refiere a alquilo de uno a siete átomos de carbono, inclusive.

El término alquilo, alqueno, etc. se refiere tanto a grupos lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como “propilo” incluye solo el radical de cadena lineal, refiriéndose específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como “isopropilo”. El alquilo está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , o  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ .

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a siete átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, y similares. El cicloalquilo está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , o  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ .

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

El término “arilo” se refiere a fenilo, bifenilo, o naftilo, opcionalmente substituidos con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , o  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ .

El término “het” se refiere a un anillo aromático, o un anillo saturado o insaturado que no es aromático, de 3 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro del anillo. El het está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , u oxo. Un ejemplo de het incluye, pero no está limitado a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, isoxazolinona, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiadiazol, tetrazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolina, tiomorfolina (denominada también tiamorfolina), piperidina, pirrolidina, tetrahydrofurano, o similares. Otro ejemplo de het incluye, pero no está limitado a, piridina, tiofeno, furano, pirazol, pirimidina, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazinilo, 4-oxo-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 4-oxo-2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isopirrolilo, 4-isopirrolilo, 5-isopirrolilo, 1,2,3-oxatiazol-1-óxido, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 5-oxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazol, 4-oxo-2-tiazolinilo, o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tiazolediona, 1,2,3,4-tiatriazol, o 1,2,4-ditiazolona.

Las líneas de puntos dentro de la estructura de fórmula I indican un doble enlace opcional en esas posiciones.

La expresión “una sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto quiere decir una sal que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

(1) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis-3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

## ES 2 278 342 T3

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” quiere decir un vehículo que es útil para preparar una composición farmacéutica, que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un vehículo que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. “Un vehículo farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales vehículos.

El término “mamífero” se refiere a un ser humano o a animales de sangre caliente que incluyen ganado y animales de compañía.

El término “opcional” u “opcionalmente” quiere decir que el suceso o circunstancia subsecuentemente descrito puede, pero no necesita, ocurrir y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no.

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

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y aquellos que son imágenes especulares no superponibles uno de otro se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, son posibles un par de enantiómeros. Un enantiómero puede estar caracterizado por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la que la molécula hace girar el plano de la luz polarizada y se denomina dextrógiro o levógiro (es decir, los isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una de sus mezclas. Una mezcla que contiene iguales proporciones de los enantiómeros se denomina una “mezcla racémica”.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos, por lo tanto, se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como una de sus mezclas. A menos que se indique de otro modo, las descripción o nomenclatura de un compuesto en particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones se pretende que incluya tanto los enantiómeros individuales como sus mezclas, racémicos u otros. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la discusión en el capítulo 4 de “Advanced Organic Chemistry”, 4<sup>th</sup> edition, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

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

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” quiere decir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

La expresión “grupo saliente” tiene el significado convencionalmente asociado a él en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo, e incluye halógeno, alquilsulfonilo, éster, o amino, tal como cloro, bromo, yodo, mesilo, tosil, trifluorosulfonilo, metoxi, N, O-dimetilhidroxil-amino, y similares.

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

Se puede usar abreviaturas que son bien conocidas por uno de experiencia media en la técnica (por ejemplo, “Ph” para fenilo, “Me” para metilo, “Et” para etilo, “h” para hora u horas y “ta” para temperatura ambiente).

Los valores específicos y preferidos listados a continuación para radicales, substituyentes, e intervalos, son sólo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y substituyentes.

Específicamente, alquilo denota tanto grupos lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como “propilo” incluye solo al radical de cadena lineal, siendo denominado específicamente un isómero de cadena ramificada tal como “isopropilo”.

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

Específicamente, alqueno es vinilo, propeno, alilo, buteno, y sus formas isoméricas.

## ES 2 278 342 T3

Específicamente, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y sus formas isoméricas.

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

5 Específicamente, R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres fluoro (F), o cloro (Cl).

Específicamente, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, o CHCl<sub>2</sub>.

Específicamente, R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, o CHCl<sub>2</sub>.

10 Específicamente, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fluoro (F).

Específicamente, R<sup>4</sup> es H.

15 Específicamente, R<sup>4</sup> es H, o CH<sub>3</sub>.

Específicamente, R<sup>5</sup> es alquilo de C<sub>1-5</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo.

Específicamente, R<sup>5</sup> es ciclopropano, ciclopentano, o ciclohexano.

20 Específicamente, R<sup>5</sup> es fenilo.

Específicamente, R<sup>5</sup> es un het insaturado de 3 a 4 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NQ, y S dentro del anillo, en el que Q está ausente, o es H, alquilo de C<sub>1-4</sub>, o -CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>.

Específicamente, R<sup>5</sup> es tetrahidropirano, piperidina, o pirrolidina.

30 Específicamente, R<sup>5</sup> es C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NH<sub>2</sub> en la que R<sup>6</sup> es H o metilo; y R<sup>7</sup> es H, Me, Et, isopropilo, sec-butilo, CH (Me)Et, bencilo, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CONH<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

Específicamente, R<sup>5</sup> es C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NH<sub>2</sub> en la que R<sup>6</sup> es H; y R<sup>7</sup> es alquilo de C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con fenilo.

35 Específicamente, cada W es independientemente -CH<sub>2</sub>-.

Específicamente, Z es -CH-,

Específicamente, Z es -N-,

40 Específicamente, X es -SO<sub>2</sub>-.

Los ejemplos de la presente invención son:

45 (1) Acetato de ({[acetil-((5R)-3-[4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]amino]carbonil}oxi)metilo,

50 (2) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tioplan-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-propiónico,

(3) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tioplan-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-isobutírico,

55 (4) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tioplan-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-3-metil-butírico,

60 (5) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tioplan-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-butírico,

(6) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tioplan-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-2,2-dimetil-propiónico,

65 (7) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tioplan-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-3,3-dimetil-butírico,

## ES 2 278 342 T3

(8) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoilo-xi)-metílico de ácido (R)-ciclopropanocarboxílico,

5 (9) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-ciclopentanocarboxílico,

(10) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-ciclohexanocarboxílico,

10 (11) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-benzoico,

15 (12) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-tetrahidropiran-4-carboxílico,

(13) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-acético,

20 (14) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico,

25 (15) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico,

(16) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(R)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico,

30 (17) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico,

35 (18) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico,

(19) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico,

40 (20) Éster 2(S)-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico,

45 (21) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-acético,

(22) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido (R)-amino-acético,

50 (23) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-propiónico,

(24) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico,

55 (25) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(R)-amino-3-metil-butírico,

60 (26) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-4-metil-pentanoico,

(27) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico,

65 (28) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoi-loxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3-fenil-propiónico,

## ES 2 278 342 T3

(29) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido pirrolidina-2(S)-carboxílico,

5 (30) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-(2-amino-acetilamino)-acético,

(31) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido acético,

10 (32) Éster 4-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido (R)-piperidina-1,4-dicarboxílico,

15 (33) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-piperidina-4-carboxílico,

(34) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-fenil-propiónico,

20 (35) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-fenil-propiónico,

25 (36) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido isonicotínico,

(37) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido propiónico,

30 (38) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido isonicotínico,

35 (39) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico,

(40) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico,

40 (41) Preparación de hidrocloruro de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico, o

(42) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido ciclopentanocarboxílico.

### 45 *Sales farmacéuticas*

El compuesto de fórmula I se puede usar en su forma nativa o como una sal. En los casos en los que se desea formar una sal estable no tóxica de ácido o base, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales inorgánicas tales como sales hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, y sales orgánicas tales como tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato, y glicerofosfato.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido apropiado dando un anión fisiológicamente aceptable. También se puede preparar sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio).

### 60 *Rutas de administración*

Los profármacos antibacterianos de oxazolidinona de esta invención tienen actividad útil contra una variedad de organismos que incluyen, pero no se limitan a, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae*. En el uso terapéutico para tratar, o combatir, infecciones bacterianas en un mamífero (es decir, en seres humanos y animales) se puede administrar oralmente, parenteralmente, tópicamente, rectalmente, transmucosamente, o intestinalmente un profármaco de oxazolidinona de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas.

## ES 2 278 342 T3

La administración parenteral incluye inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas al área afectada. Los ejemplos de administraciones parenterales son inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intratecales, intraoculares, intranasales, intraventriculares o técnicas de infusión.

5 Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas infecciosas u órganos fácilmente accesibles por aplicación local, tales como, por ejemplo, ojos, oídos, incluyendo infecciones del oído externo y medio, vaginales, heridas abiertas, piel, incluyendo la superficie de la piel y las estructuras dérmicas subyacentes, o el tracto intestinal inferior. También incluye el suministro transdérmico para generar un efecto sistémico.

10 La administración rectal incluye la forma de supositorios.

La administración transmucosa incluye aplicaciones de aerosol nasal o inhalación.

Las rutas de administración preferidas son la oral y la parenteral.

15

### *Composición/Formulación*

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización, liofilización o secado por pulverización.

Las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen como comprimidos, píldoras, pastillas romboédricas, grageas, cápsulas, líquidos, disoluciones, emulsiones, geles, jarabes, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente. Un vehículo puede ser por lo menos una substancia que puede funcionar también como diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglomerante, agente de desintegración del comprimido, y agente encapsulante. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, sacarosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulósicos, ceras de bajo punto de fusión, manteca o polvo de cacao, polímeros tales como polietilenglicoles y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

Los núcleos de gragea se proveen de revestimientos apropiados. Para este propósito, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carboxipol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos apropiados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los revestimientos de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras "push-fit" hechas de gelatina, así como cápsulas cerradas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, un aglomerante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul, mono-, di- o tri-glicéridos de cadena media o larga. También se pueden añadir estabilizantes en estas formulaciones.

Las composiciones de forma líquida incluyen, disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se pueden proporcionar disoluciones de los compuestos de esta invención disueltos en agua y sistemas de agua-propilenglicol y agua-polietilenglicol, que contienen opcionalmente agentes colorantes convencionales apropiados, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes.

Los compuestos se pueden formular también para administración parenteral, por ejemplo, por inyecciones, inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para administración parenteral se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en disolución acuosa, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles o tampón salino fisiológico. Los agentes tampón apropiados incluyen ortofosfato de trisodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina.

Las administraciones parenterales incluyen también disoluciones acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos

## ES 2 278 342 T3

activos en un vehículo lipofílico. Los vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextran. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes apropiados y/o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos, antes de sus uso. Para la administración en supositorios, los compuestos se pueden formar también mezclando el agente con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para desprender el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y otros glicéridos.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención se pueden suministrar convenientemente por medio de un pulverizador de aerosol en forma de disolución, polvo seco, o suspensiones. El aerosol puede usar un envase o nebulizador presurizado y un propulsor apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser controlada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador, que contienen una base de polvo tal como lactosa o almidón.

Para aplicaciones tópicas, la composición farmacéutica se puede formular en una pomada apropiada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción apropiada tal como suspensiones, emulsión, o crema que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos apropiados incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para usos oftálmicos y otícticos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de suspensiones micronizadas en disolución salina estéril isotónica de pH ajustado, o preferentemente en disoluciones en disolución salina estéril isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como petrolato.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos se pueden formular también como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de larga actividad pueden estar en la forma de implantes. Un compuesto de esta invención se puede formular para esta ruta de administración con polímeros apropiados, materiales hidrófobos, o como un derivado ligeramente soluble, tal como, sin limitación, una sal ligeramente soluble.

Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de desprendimiento sostenido. Se han establecido varios materiales de desprendimiento sostenido y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de desprendimiento sostenido, dependiendo de su naturaleza, pueden desprender los compuestos durante 24 horas o durante hasta varios días.

### 45 *Dosificación*

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el propósito deseado, es decir, el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva quiere decir una cantidad de compuesto efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

La cantidad de componente activo, que es el compuesto de esta invención, en la composición farmacéutica y sus formas de dosificación unitaria se pueden variar o ajustar ampliamente dependiendo de la manera de administración, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está completamente dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Generalmente, la cantidad de componente activo variará entre 0,5% y 90% en peso de la composición.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de dosificación de componente activo estará en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 400 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de alrededor de 1,0 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal/día. Se debe entender que las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada sujeto y de la severidad de la infección bacteriana que se está tratando. Como promedio, la cantidad efectiva de componente activo es de alrededor de 200 mg a 800 mg y preferentemente 600 mg por día.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis unitaria o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis misma se puede dividir más, por ejemplo, en varias administraciones discretas aproximadamente espaciadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

También, se debe entender que la dosificación inicial administrada se puede incrementar por encima del nivel superior anterior para conseguir rápidamente la concentración en plasma deseada. Por otra parte, la dosificación inicial puede ser más pequeña que la óptima y la dosificación diaria se puede incrementar progresivamente durante el curso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria se puede dividir también en dosis múltiples para su administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces por día.

En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración efectiva local del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma y se pueden usar otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad de dosificación deseada.

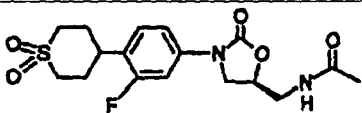
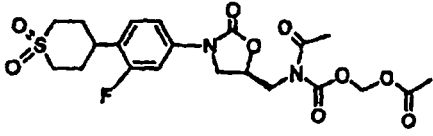
#### Eficacia oral

#### Biodisponibilidad

La presente invención descubre un nuevo tipo de profármaco de oxazolidinona que tiene biodisponibilidad oral muy mejorada. Cuando se administran a un sujeto mamífero, los compuestos de la presente se absorben intactos y a continuación se convierten rápidamente en las oxazolidinonas originales. La Tabla 1 proporciona la farmacocinética de una dosis unitaria del ejemplo 1 de la presente invención y su compuesto original.

TABLA 1

#### Farmacocinética de una dosis unitaria

Compuestos	Dosis mg/kg	C <sub>max</sub> µg/ml	F
	10	1,0	21
	10 <sup>c</sup>	5,22	75

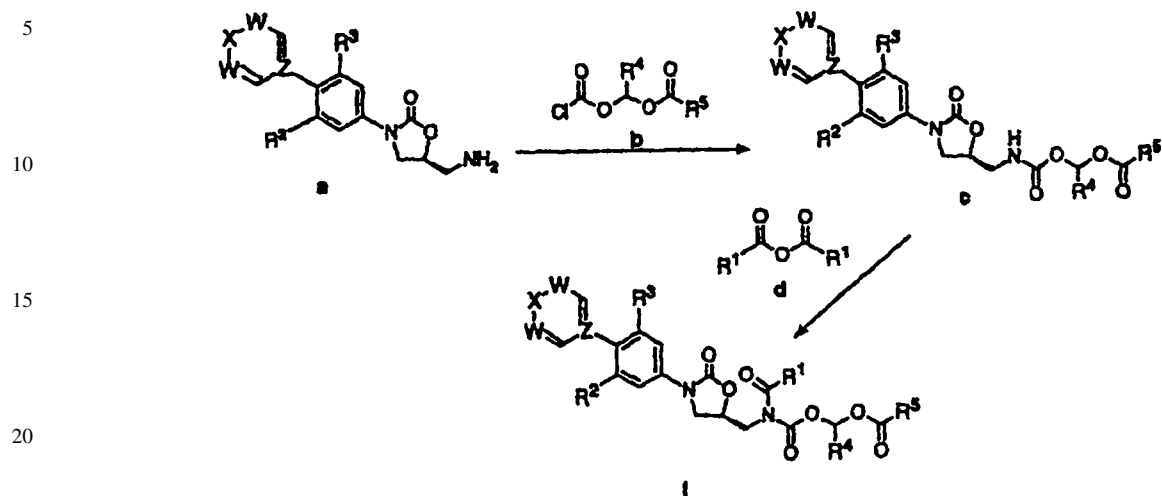
Los ensayos se realizaron en perros beagle macho, y se administraron en forma de una suspensión acuosa. El término "10<sup>c</sup>" se refiere a una dosis equivalente del compuesto original. El término "C<sub>max</sub>" se refiere a la concentración máxima conseguida en sangre. Es bien conocido que la eficacia oral está directamente correlacionada con la concentración en sangre. El término "F" se refiere a la fracción de la dosis total que llega a la sangre (conocida como biodisponibilidad).

#### Métodos de preparación

Los siguientes esquemas describen la preparación de compuestos de la presente invención. Todos los materiales de partida se preparan por procedimientos descritos en el esquema o por procedimientos que serían bien conocidos por uno de experiencia media en química orgánica. Las variables usadas en los Esquemas son como se define a continuación o como en las reivindicaciones.

ES 2 278 342 T3

Esquema A

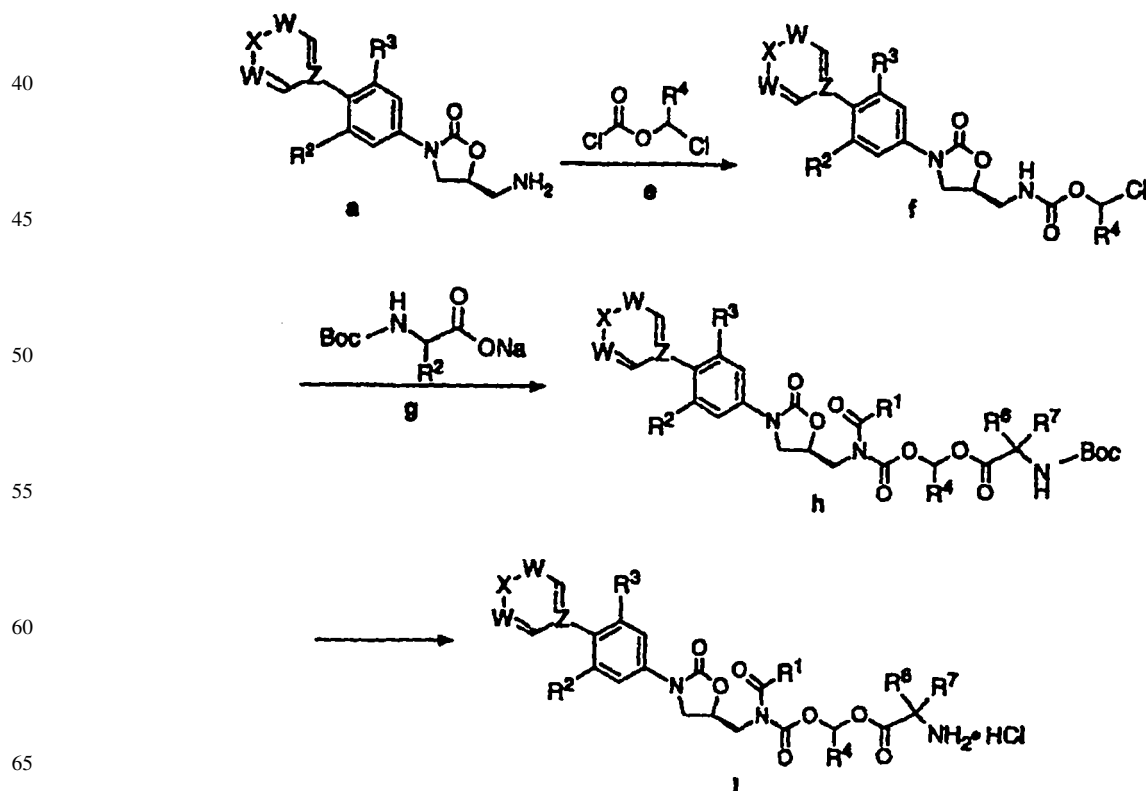


25

30

El esquema A ilustra una síntesis general de profármacos de aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas. En el Esquema A, el compuesto de amina de partida **a** se puede preparar según la publicación internacional PCT WO97/09328. El compuesto de partida **b** está comercialmente disponible o se puede preparar según los procedimientos encontrados en la bibliografía (Synthesis, 1990, 1159-1166; *ibid*, 2002, 365-370). El compuesto **c** se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de partida **a** con la estructura **b** en presencia de una base tal como diisopropiletilamina seguido de una disolución de ácido clorhídrico a una temperatura de alrededor de 0°C. La reacción del compuesto **c** con el anhídrido apropiado, tal como anhídrido acético en presencia de una base apropiada tal como trietilamina y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina en un disolvente apropiado tal como diclorometano da el compuesto de fórmula I deseado.

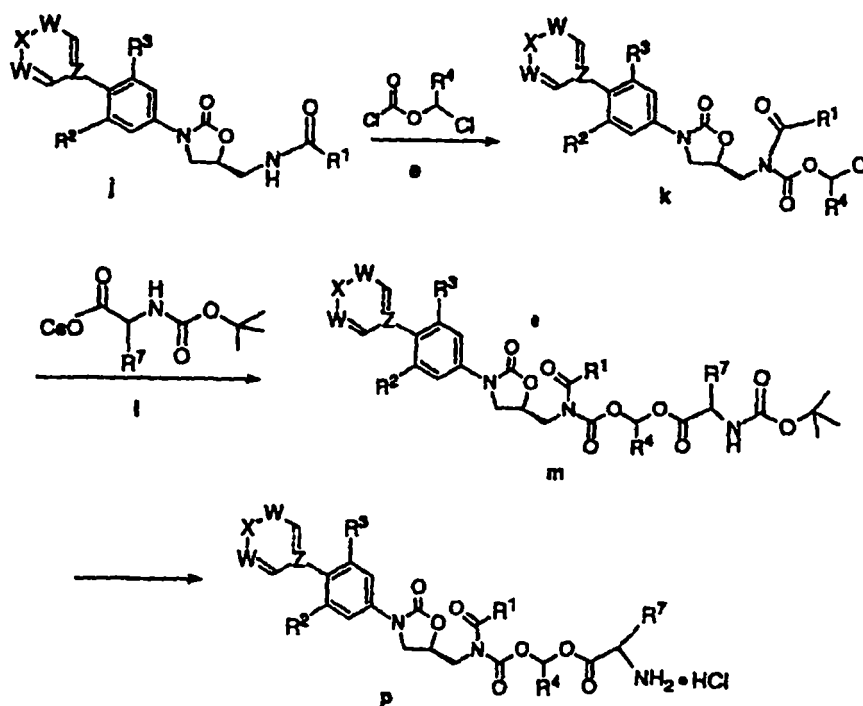
Esquema B



El Esquema B ilustra otra síntesis general de profármacos de aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas. En el esquema b, el compuesto de estructura e está comercialmente disponible o se puede preparar fácilmente según los métodos bien conocidos por un experto en la técnica. El compuesto f se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de partida a con cloruro de ácido e en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. Hacer reaccionar un compuesto de estructura f con un compuesto de estructura g en presencia de una sal apropiada tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio proporciona un compuesto protegido de estructura h. El compuesto de estructura h reacciona con cloruro de acetilo en presencia de una base tal como trietilamina, y a continuación se trata con cloruro de hidrógeno para proporcionar compuestos de la presente invención. Las condiciones de reacción específicas del Esquema B se ilustran en Rautio, J. *et al.* *Pharmaceutical Research* 1999, 16(8), 1172-1178; Wheeler, W.J. *et al.* *J. Med. Chem.* 1979, 22, 657-661.

Alternativamente, se pueden preparar profármacos de aciloximetilcarbamato de oxazolidinonas como se ilustra en el Esquema C. En el Esquema C, el compuesto k se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de partida j con cloruro de ácido e en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o t-butóxido de litio. Hacer reaccionar un compuesto de estructura k con una sal de cesio de un N-BOC-aminoácido apropiado I en presencia de una sal apropiada tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio proporciona el compuesto de estructura m. La hidrólisis del compuesto m en condiciones ácidas tales como usando cloruro de hidrógeno proporciona un compuesto de estructura p. En los Esquemas B y C, una persona de experiencia media en la técnica sabría como convertir un compuesto hidrocloreto en su forma original.

Esquema C



Se ofrecen los siguientes ejemplos sintéticos para ilustrar esta invención y no se debe considerar de ningún modo que limitan el alcance de esta invención.

### Ejemplos

En la discusión anterior y en los ejemplos a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

- bm = multiplete ancho
- BOC = terc-butoxicarbonilo
- bd = doblete ancho
- bs = singlete ancho
- CDI = 1,1-O-carbodiimidazol

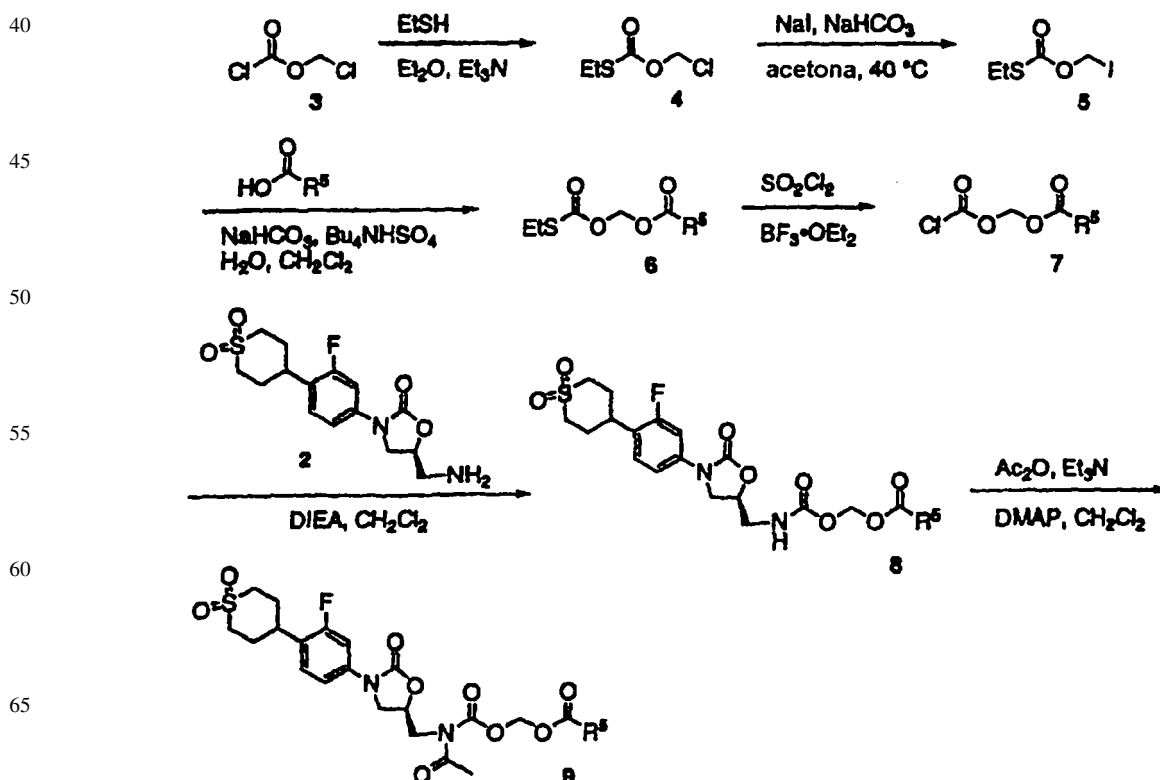
## ES 2 278 342 T3

	d	= doblete
	dd	= doblete de dobletes
5	dq	= doblete de cuádrupletes
	dt	= doblete de tripletes
	DMF	= dimetilformamida
10	DMAP	= dimetilaminopiridina
	DMSO	= dimetilsulfóxido
15	eq.	= equivalentes
	g	= gramos
	h	= horas
20	HPLC	= cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	HATU	= Hexafluorofosfato-N-óxido de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metileno]-N-metilmetanaminio
25	LG	= grupo saliente
	m	= múltiplete
30	M	= molar
	M%	= porcentaje en moles
	max	= máximo
35	meq	= miliequivalente
	mg	= miligramo
	ml	= mililitro
40	mm	= milímetro
	mmol	= milimol
45	q	= cuádruplete
	s	= simplete
	t o tr	= triplete
50	TBS	= tributilsililo
	TFA	= ácido trifluoroacético
55	TLC	= cromatografía de capa fina
	p-TLC	= cromatografía de capa fina preparativa
	$\mu$ l	= microlitro
60	N	= normalidad
	MeOH	= metanol
65	DCM	= diclorometano
	HCl	= ácido clorhídrico

## ES 2 278 342 T3

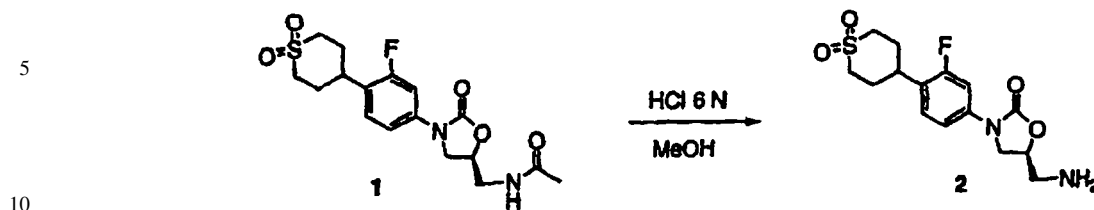
	ACN	= acetonitrilo
	MS	= espectrometría de masas
5	rt	= temperatura ambiente
	EtOAc	= acetato de etilo
	EtO	= etoxi
10	Ac	= acetato
	NMP	= 1-metil-2-pirrolidinona
15	$\mu\text{l}$	= microlitro
	J	= constante de acoplamiento
	NMR	= resonancia magnética nuclear
20	MHz	= megahercio
	Hz	= hercio
25	m/z	= relación de masa a carga
	min	= minutos
	Boc	= terc-butoxicarbonilo
30	CBZ	=enciloxycarbonilo
	DCC	= 1,3-diciclohexilcarbodiimida
35	PyBop	= hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio.

### Procedimiento general 1



## ES 2 278 342 T3

Preparación de (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2)



Los compuestos 1 y 2 se pueden preparar según la publicación internacional PCT WO 97/09328. El compuesto 2 se puede preparar también como sigue:

15 A una suspensión de (S)-N-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}-acetamida (1) (1,4 g, 3,64 mmol) en metanol (72 ml) se añadió HCl 6N (24 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a continuación hasta TA (temperatura ambiente) y se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo y se separaron las capas. La capa acuosa se hizo básica (pH 12-13) por la adición de NaOH 2M, y a continuación la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título con 72% de rendimiento (0,89 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (dd, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,00 (aprox t, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,15-3,05 (m, 6H), 2,95 (dd, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,22 (s ancho, 2H), MS-APCI (m/z+): 343 (M+H), 385 (M+H-CH<sub>3</sub>CN).

20

25 La preparación de S-etil-tiocarbonato de O-clorometilo (4), S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5), los ésteres dobles (6), y los clorocarbonatos de aciloximetilo (7) se puede realizar según los procedimientos descritos en Lund, F.J.; Folkmann, M. Synthesis, 1990, 1159-1166.

30 Procedimiento general A

*Síntesis de ésteres dobles (6)*

35 Los ésteres dobles (6) se preparan según Lund; F.J.; Folkmann, M. Synthesis, 1990, 1159-1166: Una mezcla de bicarbonato de sodio (2,68 eq.), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,34 eq.), agua, diclorometano, y el ácido carboxílico correspondiente (1,34 eq.) se agitan a TA durante 1 h. Se añade gota a gota S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo en forma de disolución en diclorometano. La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Se añade éter al residuo y la mezcla se agita durante por lo menos 1 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a vacío para dar el producto deseado.

40

Procedimiento general B

*Síntesis de clorocarbonatos de aciloximetilo (7)*

45 Los clorocarbonatos de aciloximetilo (7) se preparan según Lund, F.J.; Folkmann, M. Synthesis, 1990, 1159-1166: El tioéster apropiado (6) se enfría a 0°C y se añade cloruro de sulfurilo (1 eq) seguido de la adición de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (0,034 eq). Después de agitar durante 1 h a 0°C, la mezcla se calienta a TA durante 30 min y a continuación se concentra a vacío a 15 mmHg durante 1 h. Los clorocarbonatos de aciloximetilo resultantes se colocan a 150 mmHg de vacío durante la noche y a continuación se usan sin purificación adicional.

50

Procedimiento general C

*Síntesis de carbamatos (8)*

55 Una suspensión de (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (1 eq) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfría a 0°C. Se añade gota a gota diisopropiletilamina (2 eq), seguido de la adición del clorocarbonato de aciloximetilo apropiado (7) (1,14 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agita a 0°C durante 30-45 min y a continuación se calienta a TA. Al completar la reacción, se añade agua y las fases se separan. La capa orgánica se lava con agua, HCl 1N, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra a vacío. La purificación se consigue por cromatografía de gel de sílice.

60

Procedimiento general D

65 *Síntesis de profármacos (9)*

A una disolución del carbamato apropiado (8) (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade trietilamina (2 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,1 eq), y anhídrido acético (20 eq). La mezcla se agita a TA durante la noche. Se añade agua y las fases se separan. La

## ES 2 278 342 T3

capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra a vacío. Después de la purificación por cromatografía en gel de sílice, el producto se redissuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava tres veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío para dar el producto deseado.

### 5 Ejemplo 1

*Preparación acetato de ({{[acetil({(5R)-3-[4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)amino]carbonil}oxi)metilo*

#### 10 Etapa 1

*Preparación de éster O-(clorometil)-S-etílico de ácido tiocarbónico*

15 A una disolución agitada de cloroformiato de clorometilo (3,5 ml, 38,7 mmol) en éter seco (70 ml) enfriada a 0°C se añade gota a gota una disolución de etanotiol (2,8 ml, 38,7 mmol) y trietilamina (5,4 ml, 38,7 mmol) en éter (15 ml) durante 45 min. Se agita a 0°C durante 30 min y a continuación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El aceite resultante se destila (30 torr, 85-90°C) para dar 4,26 g (27,6 mmol, 72%) del tioéster deseado. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,79 (s, 2H), 2,95 (q, J=7 Hz, 2H), 1,38 (t, J=7 Hz, 2H).

#### 20 Etapa 2

*Preparación de éster S-etil-O-yodometílico de ácido tiocarbónico*

25 A una disolución agitada del tioéster de la Etapa 1 (2,6 g, 16,9 mmol) en acetona (22 ml) se añade yoduro de sodio (5,08 ml, 33,9 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (142,4 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se filtra y la torta de filtrado se lava con acetona y éter. El filtrado se concentra. El residuo resultante se reparte entre pentano frío (50 ml) y agua fría (20 ml). Se separan las fases. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución fría de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (20 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso al 10% (10 ml), agua (10 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra para dar 3,86 g (15,6 mmol, 93%) del yoduro deseado en forma de un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,01 (s, 2H), 2,93 (q, J=7 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7 Hz, 3H).

#### Etapa 3

*Preparación de éster O-[(acetiloxi)metil]-S-etílico de ácido tiocarbónico*

35 A una disolución agitada de acetato de sodio anhidro (1,27 g, 15,60 mmol) en DMF seco (21 ml) enfriada a 0°C se añade gota a gota una disolución del yoduro de la Etapa 2 (3,84 g, 15,60 mmol) en DMF (3 ml) con 1 ml de lavado. La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche y a continuación se filtra. La torta de filtrado se lava con una pequeña cantidad de DMF y éter. El filtrado se reparte entre éter (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml) enfriada con hielo. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con éter (2x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (50 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml), HCl 0,1 N (50 ml), H<sub>2</sub>O (2x50 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El líquido resultante se purifica en una columna Biotage 40S usando de hexano al 100% a acetato de etilo al 2% en hexano como eluyente para dar 1,52 g (8,54 mmol, 55%) del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,81 (s, 2H), 2,92 (q, J=10 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (t, J=10 Hz, 3H).

#### 45 Etapa 4

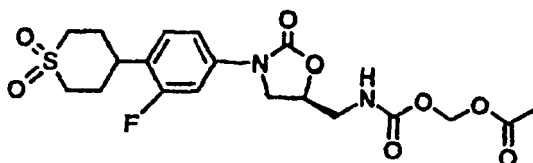
*Preparación de éster (acetiloxi)metílico de ácido clorocarbónico*

50 Al tioéster de la Etapa 3 (2,50 g, 14,0 mmol) enfriado a 0°C se añade cloruro de sulfurilo (1,5 ml, 18,25 mmol) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y a continuación a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentra y a continuación se seca en trompa de vacío durante la noche para dar 2,4 g del producto en bruto deseado, que se usa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,83 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

#### 55 Etapa 5

*Preparación de acetato de ({{(5S)-3-[4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)amino]carbonil}oxi)metilo*

60



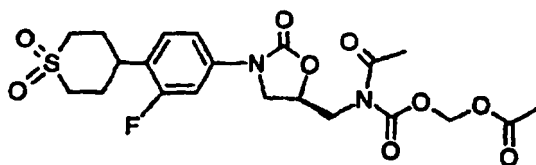
65

## ES 2 278 342 T3

A una suspensión agitada de la 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenil}tetrahydro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-1,1(2H)-diona (4,68 g, 13,74 mmol) preparada según la publicación internacional PCT WO 97/09328 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) enfriada a 0°C se añade diisopropiletilamina (4,8 ml, 27,48 mmol) seguido de una disolución de 2,4 g (1,57 mmol) del cloruro de ácido (de la Etapa 4) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) con un lavado de 2 ml. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y a continuación a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se reparte entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y H<sub>2</sub>O (200 ml). Se separan las fases. Las fases orgánicas se lavan con HCl 1N (100 ml), salmuera (100 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se absorbe sobre gel de sílice y se purifica en una Biotage 40M con un SIM usando CH<sub>3</sub>OH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar 5,32 g (11,6 mmol, 85%) del carbamato deseado en forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (DMSO)  $\delta$  7,96 (t, J=6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=14,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=9 Hz, 9H), 7,24 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,12 (t, J=9 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=9,7 Hz, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,01 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  169,3, 160,6, 158 (d, J=246 Hz), 154,8, 153,8, 138,3 (d, J=8 Hz), 128,1, 125,2 (d, J= 11 Hz), 113,7, 105,2 (d, J=26 Hz), 79,3, 71,7, 54,8, 50,3, 46,8, 43,1, 33,3, 29,8, 20,4; IR (reflectancia difusa) 2415, 2351, 2328, 1921, 1916, 1753, 1744, 1515, 1411, 1292, 1247, 1223, 1121, 1010, 983 cm<sup>-1</sup>. % de agua (valoración KF): 1,08. [a]<sub>D</sub><sup>25</sup>= -36° (c 0,91, DMSO). Análisis. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S más 1,08% de H<sub>2</sub>O: C, 49,24; H, 5,12; N, 6,04; S, 6,85. Encontrado: C, 49,05; H, 5,21; N, 5,81; S, 6,85.

### Etapa 6

Preparación de acetato de ({[acetil({(5S)-3-[4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]amino}carbonil}oxi)metilo



A una disolución agitada del carbamato (de la Etapa 5) (2,64 g, 5,76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) se añade trietilamina (1,6 ml, 11,52 mmol) seguido de DMAP (17,5 mg) y anhídrido acético (6,5 ml, 69,15 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante 18 h y a continuación se añade anhídrido acético adicional (4 ml, 42,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante unas 24 h adicionales y a continuación se reparte entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se separan las fases. La fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (75 ml), H<sub>2</sub>O (75 ml), salmuera (75 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo resultante se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se absorbe sobre gel de sílice y se purifica en una Biotage 40M con un SIM usando CH<sub>3</sub>OH al 1% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar 2,24 g (4,48 mmol, 78%) del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (DMSO)  $\delta$  7,43 (dd, J=14,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,13 (dd, J=18,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J=9 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=15,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=15,6 Hz, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); IR (reflectancia difusa) 1763(s), 1710, 1694, 1515, 1411, 1372, 1367, 1335, 1293, 1244, 1224, 1203, 1163, 1122, 1020 cm<sup>-1</sup>. Análisis. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S: C, 50,40; H, 5,03; N, 5,60; S, 6,41. Encontrado: C, 50,22; H, 5,15; N, 5,49; S, 6,26.

### Ejemplo 2

Preparación de éster (acetil-[3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-propiónico (9b)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido propiónico (6b)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido propiónico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (720 mg, 2,93 mmol) en diclorometano (8 ml) dio el producto del título con un rendimiento cuantitativo (562,5 mg, 2,93 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,81 (s, 2H), 2,89 (q, 2H), 2,40 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

#### Etapa 2

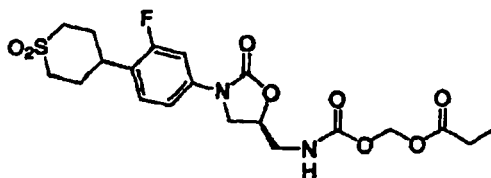
Preparación de clorocarbonato de propanoiloximetilo (7b)

Siguiendo el procedimiento general B, el éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido propiónico (6b) (676,9 mg, 3,52 mmol) dio el producto del título con un rendimiento cuantitativo (586,5 mg, 3,52 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,83 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,90 (t, 3H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

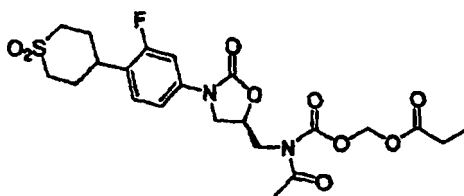
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-propiónico (8b)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (500 mg, 1,5 mmol), diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de propanoiloximetilo (7b) dieron el producto del título con 75% de rendimiento (520,9 mg, 1,10 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,74 (q, 2H), 5,28 (t, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,32-2,46 (m, 4H), 2,17-2,20 (m, 2H), 1,12 (t, 3H). MS-APCI ( $m/z$ ): 473 (M+H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-propiónico (9b)



Siguiendo el procedimiento general D, éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-propiónico (8b) (467,1 mg, 0,99 mmol) en diclorometano (9,8 ml) dio el producto del título con 88% de rendimiento (446,1 mg, 0,87 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,08 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35-2,49 (m, 4H), 2,17-2,22 (m, 2H), 1,17 (t, 3H). MS-APCI ( $m/z$ ): 515 (M+H).

### Ejemplo 3

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-isobutírico (9c)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido isobutírico (6c)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido isobutírico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (720 mg, 2,93 mmol) en diclorometano (8 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (603,5 mg, 2,93 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,81 (s, 2H), 2,90 (q, 2H), 2,60 (sept, 1H), 2,33 (t, 3H), 1,19 (d, 6H).

#### Etapa 2

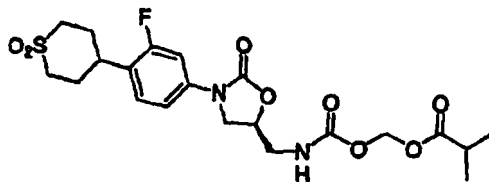
Preparación de clorocarbonato de isobutiroiloximetilo (7c)

Siguiendo el procedimiento general B, el éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido isobutírico (6c) (603,5 mg, 2,93 mmol) dio el producto del título con 39% de rendimiento (207,0 mg, 1,15 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,83 (s, 2H), 2,65 (sept, 1H), 1,22 (d, 6H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

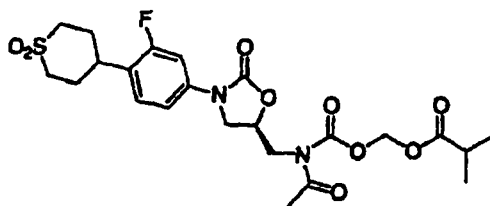
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-isobutírico (8c)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (344,1 mg, 1,00 mmol), diclorometano (9 ml) y clorocarbonato de isobutiroiloximetilo (7c) dieron el producto del título con 91% de rendimiento (446,3 mg, 0,92 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,73 (q, 2H), 5,28 (t, 1H), 4,80 (sept, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,12-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,55 (sept, 1H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H), 1,14 (dd, 6H). MS-APCI (m/z+): 487 (M+H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-isobutírico (9c)



Siguiendo el procedimiento general D, éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-isobutírico (8c) (384,2 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (8 ml) dio el producto del título con 75% de rendimiento (311,5 mg, 0,59 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,79-4,85 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,66 (sept, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 2H), 1,20 (d, 6H). MS-APCI (m/z+): 529 (M+H).

### Ejemplo 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-3-metil-butírico (9d)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido 3-metil-butírico (6d)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido 3-metil-butírico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (720 mg, 2,93 mmol) en diclorometano (8 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (644,6 mg, 2,93 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,81 (s, 2H), 2,89 (q, 2H), 2,25 (d, 2H), 2,12 (sept, 1H), 1,33 (t, 3H), 0,96 (d, 6H).

#### Etapa 2

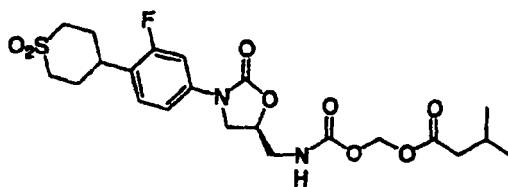
Preparación de clorocarbonato de 3-metil-butiroximetilo (7d)

Siguiendo el procedimiento general B, el éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido 3-metil-butírico (6d) (644,6 mg, 2,93 mmol) dio el producto del título con 87% de rendimiento (492,7 mg, 2,53 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,86 (s, 2H), 2,29 (d, 2H), 2,13 (sept, 1H), 0,98 (d, 6H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

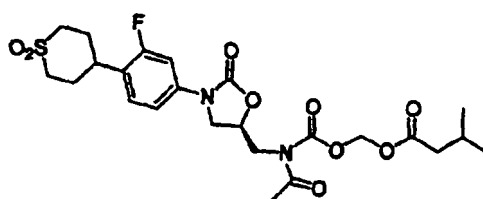
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-3-metil-butírico (8d)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (760,0 mg, 2,2 mmol), diclorometano (21 ml) y clorocarbonato de 3-metil-butiroximetilo (7d) dieron el producto del título con 93% de rendimiento (1.030,0 mg, 2,06 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,73 (q, 2H), 5,37 (t, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 3,55 (dt, 1H), 3,12-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,07 (sept, 1H), 0,92 (dd, 6H). MS-APCI (m/z+): 501 (M+H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloxi)metílico de ácido (R)-3-metil-butírico (9d)



Siguiendo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-3-metil-butírico (8d) (859,5 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (17 ml), se obtiene el producto del título con 86% de rendimiento (798,9 mg, 1,47 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,15-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,12 (sept, 1H), 0,96 (t, 6H). MS-APCI (m/z+): 543 (M+H).

### Ejemplo 5

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloxi)metílico de ácido (R)-butírico (9e)

#### Etapa 1

Preparación de éster O-butoximetílico y S-etílico de ácido tiocarbónico (6e)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido butírico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (720,0 mg, 2,93 mmol) en diclorometano (8 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (603,5 mg, 2,93 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,81 (s, 2H), 2,89 (q, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,67 (q, 2H), 1,33 (t, 2H), 0,96 (t, 2H).

#### Etapa 2

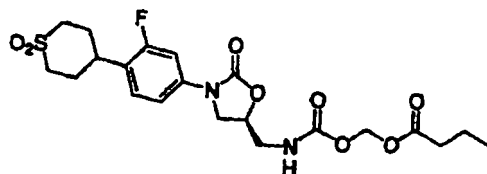
Preparación de clorocarbonato de butiroiloximetilo (7e)

Siguiendo el procedimiento general B con éster O-butoximetílico y S-etílico de ácido tiocarbónico (6e) (605,8 mg, 2,94 mmol) se obtiene el producto del título con 56% de rendimiento (296,3 mg, 1,64 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,83 (s, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,70 (sept, 2H), 0,98 (t, 3H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

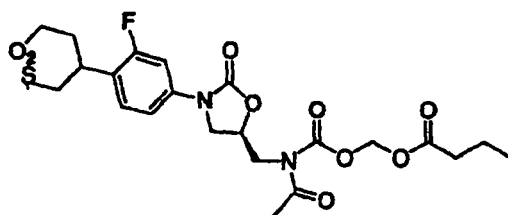
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-butírico (8e)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (492,7 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (13 ml) y clorocarbonato de butiroiloximetilo (7e) dieron el producto del título con 73% de rendimiento (512,1 mg, 1,05 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,73 (q, 2H), 5,29 (t, 1H), 4,80 (sept, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,63 (q, 2H), 0,93 (t, 3H). MS-APCI (m/z+): 487 (M+H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoi)metílico de ácido (R)-butírico (9e)



Siguiendo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-butírico (8e) (406,1 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (8,3 ml) se obtiene el producto del título con 91% de rendimiento (402,9 mg, 0,76 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,79-4,84 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,03 (ddd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,68 (sext, 2H), 0,96 (t, 3H). MS-APCI (m/z+): 529 (M+H).

### Ejemplo 6

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoi)metílico de ácido (R)-2,2-dimetil-propiónico (9f)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico (6f)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido 2,2-dimetil-propiónico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodo-metilo (5) (720 mg, 2,93 mmol) en diclorometano (8 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (644,6 mg, 2,93 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,81 (s, 2H), 2,89 (q, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,22 (s, 9H).

#### Etapa 2

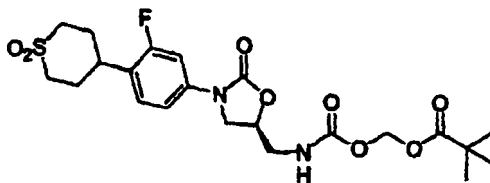
Preparación de clorocarbonato de 2,2-dimetil-propanoiloximetilo (7f)

Siguiendo el procedimiento general B con el éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico (6f) (644,6 mg, 2,93 mmol) se obtiene el producto del título con 54% de rendimiento (305,4 mg, 1,57 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,83 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

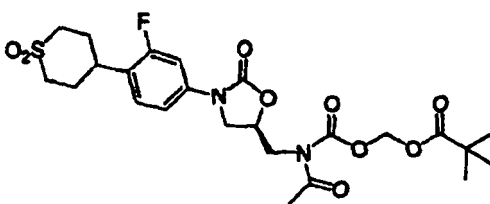
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-2,2-dimetil-propiónico (8f)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (472,0 mg, 1,38 mmol) en diclorometano (13 ml) y clorocarbonato de 2,2-dimetil-propanoiloximetilo (7f) dieron el producto del título con 85% de rendimiento (585,6 mg, 1,17 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,72 (q, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,66 (ddd, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,12-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,16 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 501 (M+H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-2,2-dimetil-propiónico (9f)



Siguiendo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-2,2-dimetil-propiónico (8f) (450,5 mg, 0,900 mmol) en diclorometano (9 ml) se obtiene el producto del título con 86% de rendimiento (422,3 mg, 0,78 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,23 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 529 (M+H).

### Ejemplo 7

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-3,3-dimetil-butírico (9g)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido 3,3-dimetil-butírico (6g)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido 3,3-dimetil-butírico, agua (5 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (488,2 mg, 1,98 mmol) en diclorometano (5 ml), dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (464,9 mg, 1,98 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,80 (s, 2H), 2,89 (q, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,32 (t, 2H), 1,03 (s, 9H).

#### Etapa 2

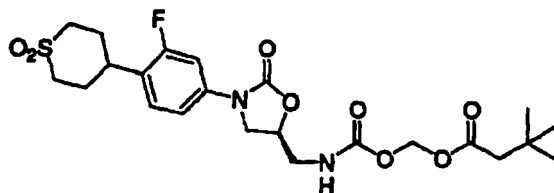
Preparación de clorocarbonato de 3,3-dimetil-butiroximetilo (7g)

Siguiendo el procedimiento general B con éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido 3,3-dimetil-butírico (6g) (488,2 mg, 1,98 mmol) se obtiene el producto del título con un rendimiento cuantitativo (464,9 mg, 1,98 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,82 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

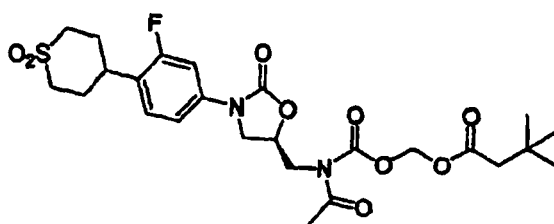
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-3,3-dimetil-butírico (8g)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (589,0 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de 3,3-dimetil-butiroximetilo (7g) dieron el producto del título con 46% de rendimiento (407,2 mg, 0,79 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,73 (q, 2H), 5,26 (t, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,68 (ddd, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 4H), 1,00 (s, 9H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-3,3-dimetil-butírico (9g)



Siguiendo el procedimiento general D, éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-3,3-dimetil-butírico (8g) (330,8 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (6,5 ml) dio el producto del título con 90% de rendimiento (329,1 mg, 0,59 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34-2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,03 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 577 (M+H).

### Ejemplo 8

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-ciclopropanocarboxílico (9h)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido ciclopropanocarboxílico (6h)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido ciclopropanocarboxílico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (866,5 mg, 3,52 mmol) en diclorometano (8 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (719,2 mg, 3,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,80 (s, 2H), 2,90 (q, 2H), 1,66 (tt, 1H), 1,33 (t, 3H), 1,07 (dt, 2H), 0,94 (dt, 2H).

#### Etapa 2

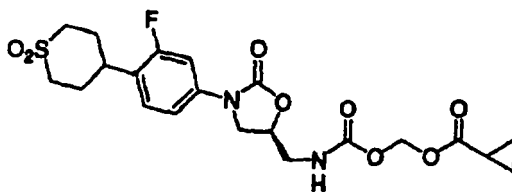
Preparación de clorocarbonato de ciclopropanocarboxilmetilo (7h)

Siguiendo el procedimiento general B con éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido ciclopropanocarboxílico (6h) (719,2 mg, 3,52 mmol) dio el producto del título con un rendimiento cuantitativo (628,8 mg, 3,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,82 (s, 2H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,10-1,14 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H).

## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

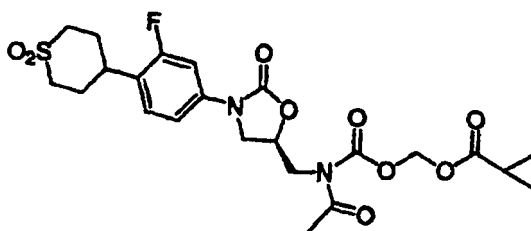
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-ciclopropanocarboxílico (8h)



Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (500,0 mg, 1,46 mmol) en diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de ciclopropanocarboxilmetilo (7h) dieron el producto del título con 90% de rendimiento (637,4 mg, 1,32 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,72 (q, 2H), 5,33 (t, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,00-1,04 (m, 2H), 0,88-0,92 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 485 (M+H).

### Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-ciclopropanocarboxílico (9h)



Siguiendo el procedimiento general D, éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-ciclopropanocarboxílico (8h) (535,8 mg, 1,11 mmol) en diclorometano (11 ml) dio el producto del título con 77% de rendimiento (445,6 mg, 0,85 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,87 (q, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 1,70 (ttt, 1H), 1,07-1,11 (m, 2H), 0,95-1,00 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 527 (M+H).

### Ejemplo 9

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-ciclopentanocarboxílico (9i)

#### Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido ciclopentanocarboxílico (6i)

Siguiendo el procedimiento general A, ácido ciclopentanocarboxílico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (866,5 mg, 3,52 mmol) en diclorometano (8 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (818,0 mg, 3,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,81 (s, 2H), 2,80 (q, 2H), 2,79 (quint, 1H), 1,55-1,95 (m, 8H), 1,33 (t, 3H).

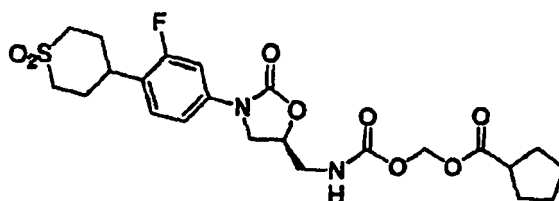
#### Etapa 2

Preparación de clorocarbonato de ciclopentanocarboxilmetilo (7i)

Siguiendo el procedimiento general B con éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido ciclopentanocarboxílico (6i) (818,0 mg, 3,52 mmol) se obtiene el producto del título con un rendimiento cuantitativo (727,6 mg, 3,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,83 (s, 2H), 2,83 (quint, 1H), 1,56-1,98 (m, 8H).

## Etapa 3

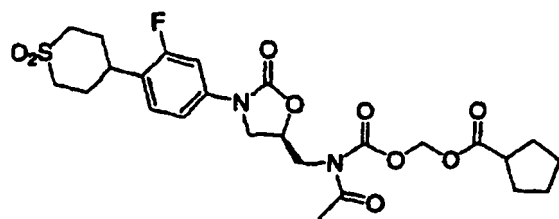
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-ciclopentanocarboxílico (8i)



Seguendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (500,0 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de ciclopentanocarboxilmetilo (7i) dieron el producto del título con 86% de rendimiento (642,2 mg, 1,25 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,73 (q, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,73 (quint, 1H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,16-2,21 (m, 2H), 1,52-1,88 (m, 8H).

## Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoi)metílico de ácido (R)-ciclopentanocarboxílico (9i)



Seguendo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-ciclopentanocarboxílico (8i) (558,8 mg, 1,09 mmol) en diclorometano (11 ml) se obtiene el producto del título con 88% de rendimiento (483,1 mg, 0,87 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,87 (q, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,83 (ttt, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 555 (M+H).

## Ejemplo 10

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoi)metílico de ácido (R)-ciclohexanocarboxílico (9j)

## Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido ciclohexanocarboxílico (6j)

Seguendo el procedimiento general A, ácido ciclohexanocarboxílico, agua (5 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (488,2 mg, 1,98 mmol) en diclorometano (5 ml) dieron el producto del título con un rendimiento cuantitativo (488,7 mg, 1,98 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,80 (s, 2H), 2,89 (q, 2H), 2,23-2,38 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,21-1,30 (m, 2H).

## Etapa 2

Preparación de clorocarbonato de ciclohexanocarboxilmetilo (7j)

Seguendo el procedimiento general B con éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido ciclohexanocarboxílico (6j) (488,2 mg, 1,98 mmol) se obtiene el producto del título con un rendimiento cuantitativo (488,2 mg, 1,98 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,82 (s, 2H), 2,37 (qt, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,22-1,36 (m, 2H).

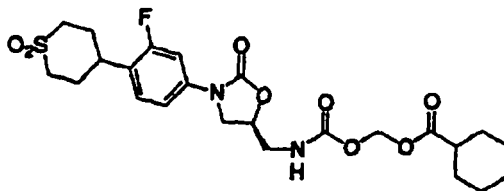
## ES 2 278 342 T3

### Etapa 3

Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-ciclohexanocarboxílico (8j)

5

10



15

20

Siguiendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (598,0 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de ciclohexanocarbo-nilmetilo (7j) dieron el producto del título con 80% de rendimiento (722,9 mg, 1,37 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,72 (q, 2H), 5,29 (t, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,16-2,22 (m, 2H), 1,58-1,98 (m, 5H).

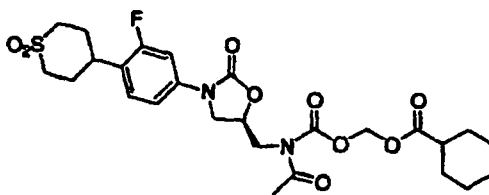
### Etapa 4

25

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-ciclohexanocarboxílico (9j)

30

35



40

45

Siguiendo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-ciclohexanocarboxílico (8j) (507,4 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (9,8 ml) se obtiene el producto del título con 54% de rendimiento (298,5 mg, 0,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 3H). MS-APCI ( $m/z$ ): 569 (M+H).

### Ejemplo 11

50

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilme-til}carbamoiloxi)metílico de ácido (R)-benzoico (9k)

### Etapa 1

55

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido benzoico (6k)

60

Siguiendo el procedimiento general A con ácido benzoico, agua (8 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (866,5 mg, 3,52 mmol) en diclorometano (8 ml) se obtiene el producto del título con un rendimiento cuantitativo (846,1 mg, 3,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 6,06 (s, 2H), 2,91 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

### Etapa 2

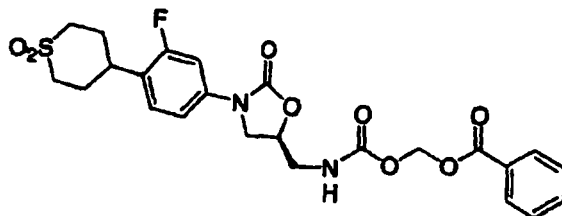
Preparación de clorocarbonato de benzoiloximetilo (7k)

65

Siguiendo el procedimiento general B con éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido benzoico (6k) (846,1 mg, 3,52 mmol) se obtiene el producto del título con un rendimiento cuantitativo (755,7 mg, 3,52 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,49 (t, 2H), 6,80 (s, 2H).

## Etapa 3

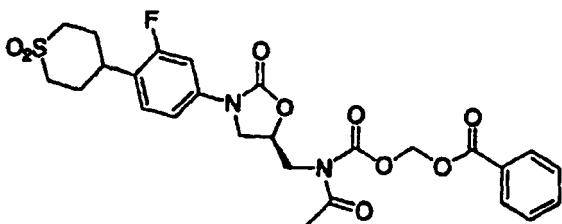
Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-benzoico (8k)



Seguendo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (500,0 mg, 1,5 mmol), diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de benzoiloximetilo (7k) dieron el producto del título con 98% de rendimiento (744,5 mg, 1,43 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,46 (q, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,98 (q, 2H), 5,36 (t, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,68 (ddd, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,12-3,19 (m, 4H), 3,08 (dt, 1H), 2,31-2,45 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H).

## Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloximetílico de ácido (R)-benzoico (9k)



Seguendo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-propiónico (8k) (604,6 mg, 1,18 mmol) en diclorometano (12 ml) se obtiene el producto del título con 86% de rendimiento (564,7 mg, 1,12 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09 (dd, 2H), 7,63 (tt, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,12 (q, 2H), 4,80-4,87 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,09 (dt, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H).

## Ejemplo 12

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloximetílico de ácido (R)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (9l)

## Etapa 1

Preparación de éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (6l)

Seguendo el procedimiento general A con ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico, agua (5 ml) y S-etil-tiocarbonato de O-yodometilo (5) (488,2 mg, 1,98 mmol) en diclorometano (5 ml) se obtiene el producto del título con un rendimiento cuantitativo (481,8 mg, 1,98 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,82 (s, 2H), 3,96 (dt, 2H), 3,43 (td, 2H), 2,90 (q, 2H), 2,57-2,65 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 4H), 1,33 (t, 3H).

## Etapa 2

Preparación de clorocarbonato de tetrahidro-piran-4-carbonilmetilo (7l)

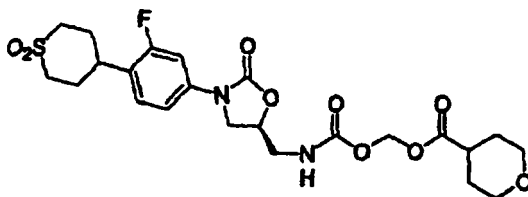
Seguendo el procedimiento general B con éster etilsulfanilcarboniloximetílico de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (6l) (488,2 mg, 1,98 mmol) se obtiene el producto del título con 98% de rendimiento (481,8 mg, 1,98 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,85 (s, 2H), 3,98 (dt, 2H), 3,45 (td, 2H), 2,66 (tt, 1H), 1,76-1,91 (m, 4H).

## Etapa 3

Preparación de éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (8l)

5

10



15

20

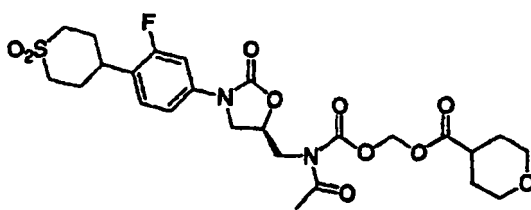
Seguindo el procedimiento general C, (S)-5-aminometil-3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-2-ona (2) (579,0 mg, 1,69 mmol) en diclorometano (14 ml) y clorocarbonato de tetrahidro-piran-4-carbonilmetilo (7l) dieron el producto del título con 80% de rendimiento (716,5 mg, 1,36 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,72 (q, 2H), 5,38 (t, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,93 (dq, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,68 (ddd, 1H), 3,55 (dt, 1H), 3,55 (dt, 2H), 3,14-3,19 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,57 (tt, 1H), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 2H), 1,69-1,86 (m, 4H). MS-APCI (m/z+): 529 (M+H).

## Etapa 4

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}carbamoiloximetílico de ácido (R)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (9l)

25

30



35

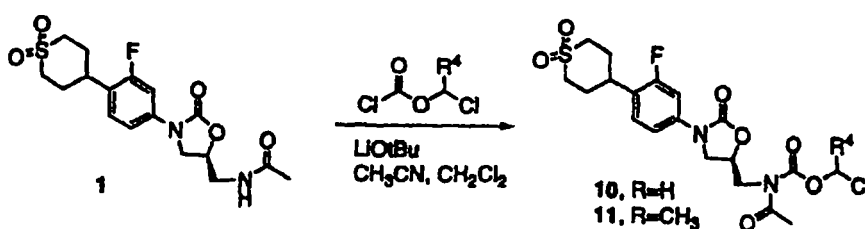
40

Seguindo el procedimiento general D con éster 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilcarbamoiloximetílico de ácido (S)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (8l) (627,2 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (12 ml) se obtiene el producto del título con 90% de rendimiento (610,7 mg, 1,07 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,78-4,86 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,08 (t, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,13-3,20 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,69 (tt, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,17-2,24 (m, 2H), 1,51-1,84 (m, 4H). MS-APCI (m/z+): 529 (M+H).

## Procedimiento general 2

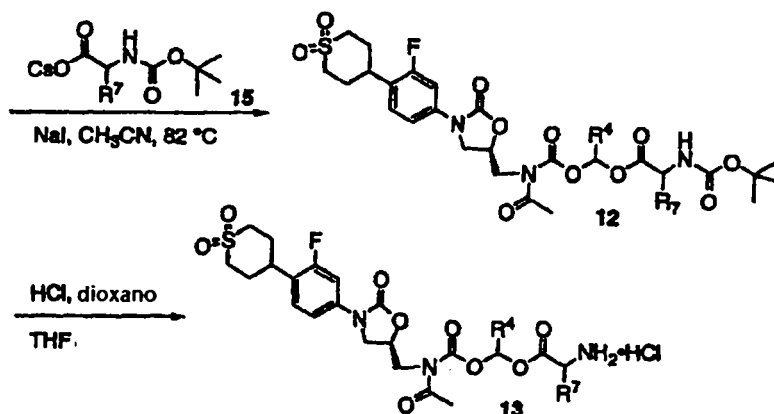
45

50



55

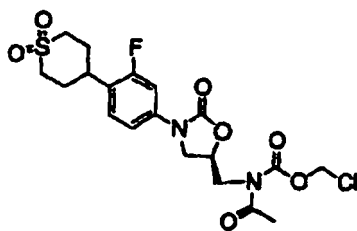
60



65

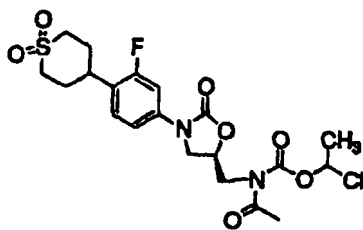
## ES 2 278 342 T3

Preparación de éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10)



(S)-N-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida (1) (2,0 g, 5,2 mmol) en 13 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 13 ml de CH<sub>3</sub>CN se enfría a 0°C. Se añade t-butoxido de litio (1,0 M en hexanos, 5,7 ml, 5,7 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 25 min y a continuación a TA durante 10 min. La mezcla se vuelve a enfriar a 0°C y se añade gota a gota cloroformiato de clorometilo (0,6 ml, 6,2 mmol). La mezcla se agita durante 10 min a 0°C y a continuación se deja agitar a TA durante la noche. La disolución se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título con 74% de rendimiento (1,8 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,69 (dd, 1H), 3,10 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 477.

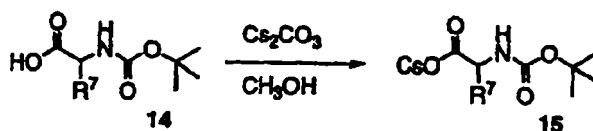
Preparación de éster 1(R,S)-cloroetílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbámico (11)



(S)-N-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida (1) (0,4 g, 1,0 mmol) en 2,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2,5 ml de CH<sub>3</sub>CN se enfría a 0°C. Se añade t-butoxido de litio (1,0 M en hexanos, 1,1 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 15 min y a continuación a TA durante 10 min. La mezcla se vuelve a enfriar a 0°C y se añade gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,13 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agita durante 10 min a 0°C y a continuación se deja agitar a TA durante la noche. La disolución se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título con un 64% de rendimiento (0,31 g) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros en una relación 1:1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,22-4,02 (m, 3H), 3,73 (m, 0,5H), 3,68 (dd, 0,5H), 3,10 (m, 5H), 2,58 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,87 (aprox t, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 491.

Procedimiento general E

Formación de sales de cesio de N-BOC-aminoácidos (15)



Se usa el procedimiento de Hegedus, L.S., J. Org. Chem. 1992, 57, 5453-5462: Se disuelve el N-BOC-aminoácido apropiado (14) (5,7 mmol) en 24 ml de metanol y 2,4 ml de agua. Se añade una disolución acuosa de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20% (peso/peso) gota a gota hasta que la disolución se valora a pH 7 (tal como se mide con un papel de pH). La disolución se concentra a vacío y a continuación se vuelve a evaporar dos veces en tolueno. La sal de cesio resultante se seca a vacío total a 40°C durante la noche y se usa sin purificación adicional.

## Procedimiento general F

*Formación de profármacos de N-BOC-aminoácido (12)*

5 Éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (1 eq), la sal de cesio del N-BOC-aminoácido apropiado (15) (1,55 eq), yoduro de sodio (1 eq), y acetonitrilo se calientan a reflujo (82°C) durante la noche. La mezcla se enfría a continuación a RT, se filtra, y se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. La purificación se consigue por  
10 cromatografía en gel de sílice.

## Procedimiento general G

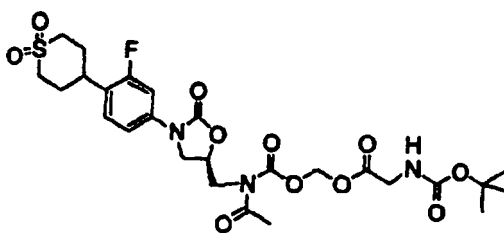
*Formación de profármacos de aminoácido en forma de sal de HCl (13)*

15 El profármaco apropiado de N-BOC-aminoácido (12) (1 eq), anisol y THF se enfrían a 0°C. Se añade gota a gota cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 30 eq). La mezcla se deja calentar a continuación a TA durante la noche. Se añade éter gota a gota a la mezcla mientras se agita, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter, y se seca a vacío.

## Ejemplo 13

*Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-acético (12a)*

25



30

35

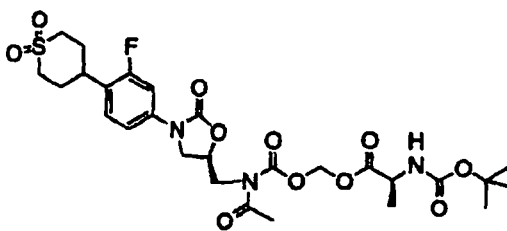
Siguiendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,4 g, 0,84 mmol), la sal de cesio de N-BOC-glicina (15a) (0,4 g, 1,3 mmol), yoduro de sodio (0,13 g, 0,84 mmol), y 24 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 74% de rendimiento (0,38 g). MS-APCI (m/z+): 516, 616.

40

## Ejemplo 14

*Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (12b)*

45



50

55

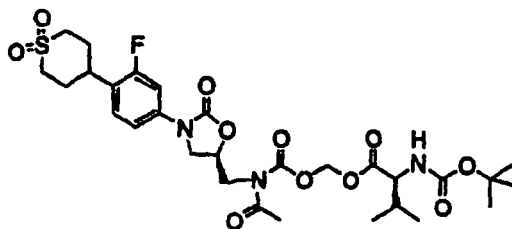
Siguiendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,92 g, 1,9 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-alanina (15b) (0,96 g, 3,0 mmol), yoduro de sodio (0,29 g, 1,9 mmol), y 50 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 85% de rendimiento (1,03 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,46 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,89 (aprox s, 2H), 5,07 (d ancho, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,07 (aprox t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,14 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,39 (s, 12H). MS-APCI (m/z+): 530.

60

65

## Ejemplo 15

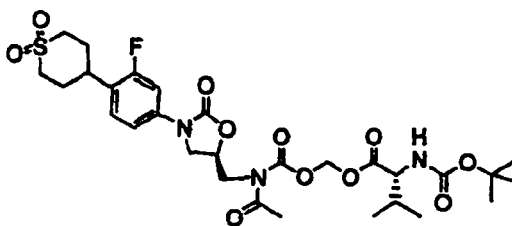
Preparación de éster (acetil-[3-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12c)



Seguendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,41 g, 0,85 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-valina (15c) (0,46 g, 1,3 mmol), yoduro de sodio (0,13 g, 0,85 mmol), y 24 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 88% de rendimiento (0,49 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,88 (ABq, 2H), 5,01 (d ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,06 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,95 (d, 3H), 0,87 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 558, 658.

## Ejemplo 16

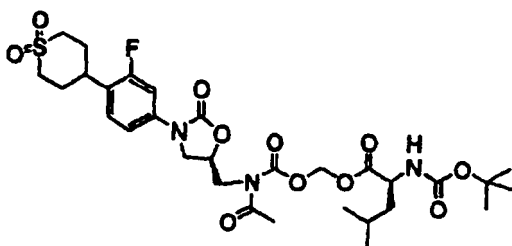
Preparación de éster (acetil-[3-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil]-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12d)



Seguendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,9 g, 1,89 mmol), la sal de cesio de N-BOC-D-valina (15d) (1,02 g, 2,93 mmol), yoduro de sodio (0,29 g, 1,89 mmol), y 50 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 81% de rendimiento (1,00 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,89 (ABq, 2H), 5,05 (d ancho, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,14 (m, 4H), 3,09 (tt, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,17 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,96 (d, 3H), 0,88 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 558, 602, 658.

## Ejemplo 17

Preparación de éster (acetil-[3-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil]-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico (12e)



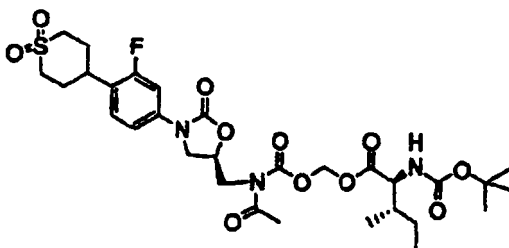
Seguendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,4 g, 0,84 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-leucina (15e) (0,47 g, 1,3 mmol), yoduro de sodio (0,13 g, 0,84 mmol), y 24 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 79% de rendimiento (0,45 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,86 (ABq, 2H), 5,01 (d ancho, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,66 (dd,

## ES 2 278 342 T3

1H), 3,17-3,03 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,89 (d, 6H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 572, 672.

### Ejemplo 18

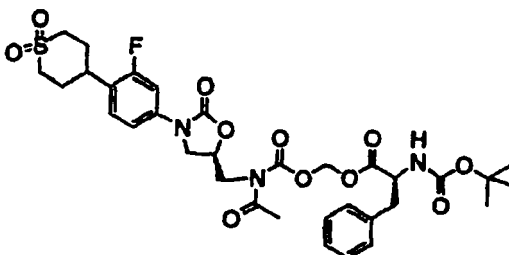
Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-il-metil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico (12f)



Siguiendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,92 g, 1,9 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-isoleucina (15f) (1,09 g, 3,0 mmol), yoduro de sodio (0,29 g, 1,9 mmol), y 50 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 71% de rendimiento (0,93 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,89 (ABq, 2H), 5,00 (d ancho, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,24 (dd, 2H), 4,17 (dd, 1H), 4,07 (aprox t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,13 (m, 4H), 3,09 (tt, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,39 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 0,92 (d, 3H), 0,88 (t, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 572.

### Ejemplo 19

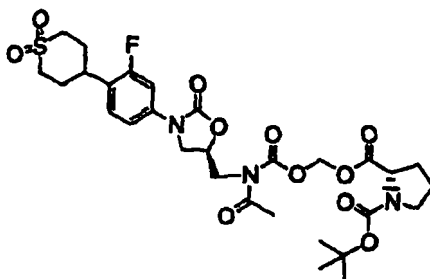
Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-il-metil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (12g)



Siguiendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,75 g, 1,6 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-fenilalanina (15 g) (0,96 g, 2,4 mmol), yoduro de sodio (0,23 g, 1,6 mmol), y 40 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 76% de rendimiento (0,84 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (dd, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,13 (m, 3H), 5,87 (ABq, 2H), 5,02 (d ancho, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,17-3,00 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 606.

### Ejemplo 20

Preparación de éster 2(S)-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico (12h)

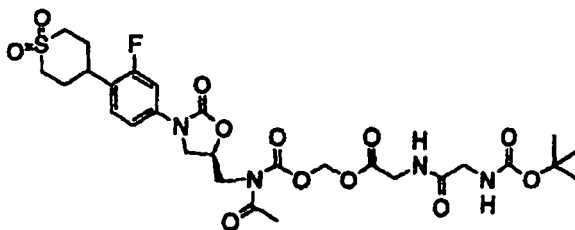


## ES 2 278 342 T3

Siguiendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,41 g, 0,85 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-prolina (15h) (0,46 g, 1,3 mmol), yoduro de sodio (0,13 g, 0,85 mmol), y 24 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 87% de rendimiento (0,48 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 556.

### Ejemplo 21

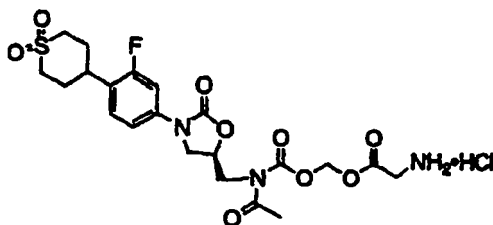
Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-acético (12i)



Siguiendo el procedimiento general F, éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,89 g, 1,87 mmol), la sal de cesio de N-BOC-glicil-glicina (15i) (1,06 g, 2,90 mmol), yoduro de sodio (0,28 g, 1,87 mmol), y 45 ml de acetonitrilo dieron el compuesto del título con 82% de rendimiento (1,03 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,41 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,15 (s ancho, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,84 (aprox d, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 573.

### Ejemplo 22

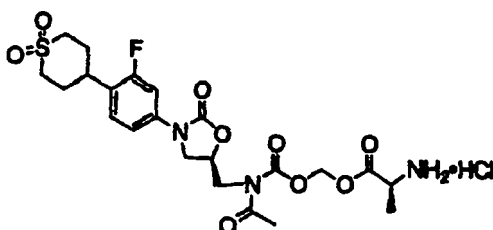
Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-aminoacético (13a)



Siguiendo el procedimiento general G, excepto que toda la reacción se realiza a TA. Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-terc-butoxicarbonilaminoacético (12a) (0,24 g, 0,39 mmol), anisol (0,5 ml), THF (7,3 ml), y HCl 4M en dioxano (3 ml) dio el compuesto del título con 72% de rendimiento (0,16 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  8,39 (d ancho, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,93 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 516, 616.

### Ejemplo 23

Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (2S)-aminopropiónico (13b)

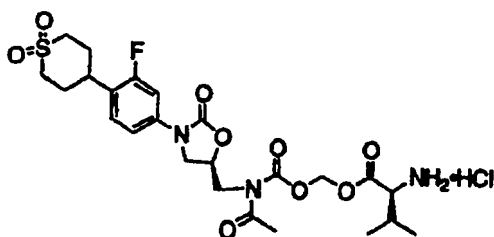


## ES 2 278 342 T3

A una mezcla del éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (12b) (0,98 g, 1,56 mmol), anisol (1 ml) y THF (30 ml), se añade cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 11 ml, 46,8 mmol) de un modo gota a gota. La mezcla se agita a TA durante la noche. A continuación se añade éter gota a gota a la mezcla mientras se agita, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter y acetato de etilo, y se seca a vacío para dar el compuesto del título con 38% de rendimiento (0,34 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,51 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,02 (ABq, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,29 (aprox q, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,23 (tt, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,59 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 530.

### Ejemplo 24

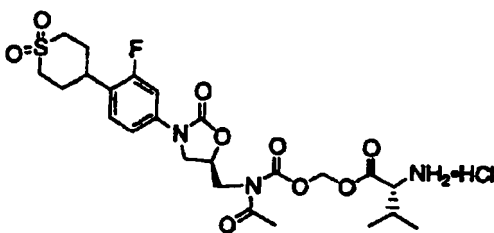
*Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (13c)*



Siguiendo el procedimiento general G, excepto que toda la reacción se realiza a TA. Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12c) (0,40 g, 0,61 mmol), anisol (0,6 ml), THF (12 ml), y HCl 4M en dioxano (4,6 ml) dieron el compuesto del título con 55% de rendimiento (0,20 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,51 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (tt, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,10 (d, 3H), 1,09 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 558.

### Ejemplo 25

*Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-amino-3-metil-butírico (13d)*

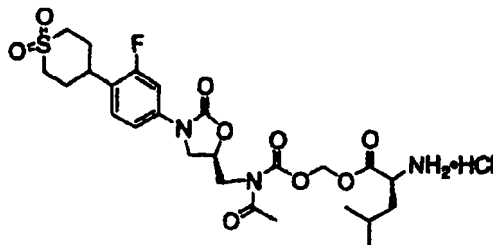


Siguiendo el procedimiento general G, éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12d) (0,89 g, 1,35 mmol), anisol (0,12 ml), THF (25 ml), y HCl 4M en dioxano (10 ml) dieron el compuesto del título 51% de rendimiento (0,41 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  8,52 (s ancho, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (tt, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,96 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 558.

## ES 2 278 342 T3

### Ejemplo 26

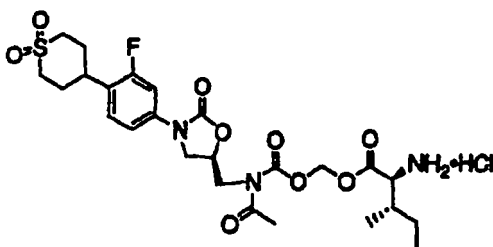
Preparación de hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-4-metil-pentanoico (13e)



A una mezcla de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico (12e) (0,35 g, 0,52 mmol), anisol (0,5 ml) y THF (10 ml), se añade cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 4 ml, 15,7 mmol) de un modo gota a gota. La mezcla se agita a TA durante la noche. Se añade a continuación éter gota a gota a la mezcla mientras se agita. A presión reducida, la mezcla se concentra hasta un tercio de su volumen original. Se añade éter de nuevo, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter y acetato de etilo, y se seca a vacío para dar el compuesto del título con 39% de rendimiento (0,12 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,52 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,02 (ABq, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (tt, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 1,01 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 572.

### Ejemplo 27

Preparación de hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico (13f)

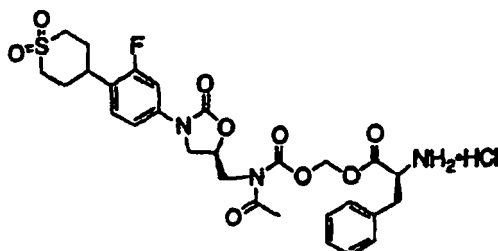


Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico (12f) (0,82 g, 1,23 mmol), anisol (0,2 ml) y THF (25 ml) se enfrían a 0°C. Se añade cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 9 ml, 36,8 mmol) de un modo gota a gota. Después de que la adición es completa, se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a TA durante la noche. A presión reducida, la mezcla se concentra hasta un tercio de su volumen original. Se añade éter a continuación gota a gota a la mezcla mientras se agita, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter, y se seca a vacío para dar el compuesto del título con 52% de rendimiento (0,39 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,51 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,09 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,23 (tt, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 1,00 (t, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 572.

## ES 2 278 342 T3

### Ejemplo 28

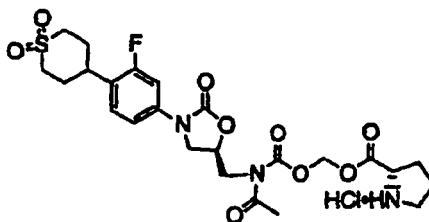
Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3-fenil-propiónico (13g)



Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (12g) (0,78 g, 1,1 mmol), anisol (0,5 ml) y THF (20 ml) se enfrían a 0°C. Se añade cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 8 ml, 33,1 mmol) de un modo gota a gota. Después de que la adición es completa, se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a TA durante la noche. A presión reducida, la mezcla se concentra hasta un tercio de su volumen original. Se añade éter a continuación gota a gota a la mezcla mientras se agita, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter y acetato de etilo, y se seca a vacío para dar el compuesto del título con 63% de rendimiento (0,45 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,50 (dd, 1H), 7,39-7,24 (m, 7H), 6,02 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 606.

### Ejemplo 29

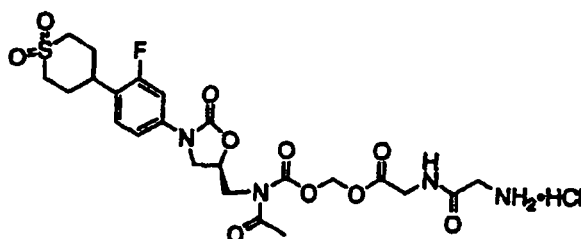
Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido pirrolidina-2(S)-carboxílico (13h)



A una mezcla de éster 2(S)-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butilico de ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico (12h) (0,43 g, 0,66 mmol), anisol (0,6 ml) y THF (14 ml), se añade cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 5 ml, 19,9 mmol) de un modo gota a gota. La mezcla se agita a TA durante la noche. A presión reducida, la mezcla se concentra hasta un tercio de su volumen original. Se añade éter gota a gota mientras se agita, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter y acetato de etilo, y se seca a vacío para dar el compuesto del título con 94% de rendimiento (0,37 g). MS-APCI (m/z+): 341, 385.

### Ejemplo 30

Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-(2-amino-acetilamino)-acético (13i)

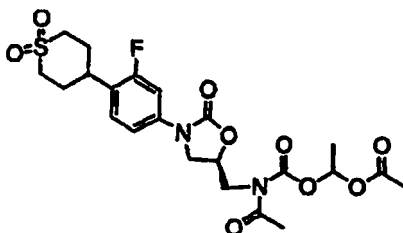


## ES 2 278 342 T3

5 Siguiendo el procedimiento general G, éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-acético (12i) (0,48 g, 0,71 mmol), anisol (0,1 ml), THF (14 ml), y HCl 4M en dioxano (5 ml) dieron el compuesto del título con 66% de rendimiento (0,29 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,51 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,23 (tt, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,18 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 573.

### Ejemplo 31

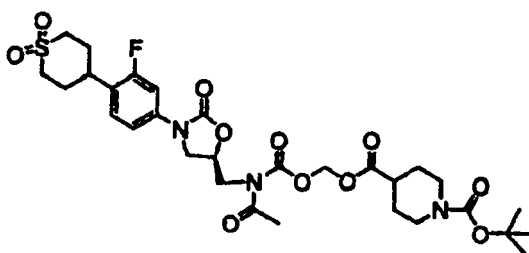
10 Preparación de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido acético (16)



25 Éster 1(R,S)-cloro-etílico de ácido acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbámico (11) (0,49 g, 1 mmol), acetato de mercurio (II) (0,37 g, 1,175 mmol) y ácido acético (6,3 ml, 109 mmol) se agitan a TA durante la noche. Se añade éter y agua y se separan las capas. La capa orgánica se lava varias veces con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. Después de la purificación por cromatografía en gel de sílice, el producto se redissuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con varias porciones de NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío para dar el compuesto del título con 43% de rendimiento (0,51 g) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros en una relación 1:1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,46 (dt, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (q, 1H), 4,82 (m, 0,5H), 4,75 (m, 0,5H), 4,13 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,73 (dd, 0,5H), 3,67 (dd, 0,5H), 3,12 (m, 5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,53 (s, 1,5H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,13 (s, 1,5H), 2,06 (s, 1,5H), 1,57 (d, 1,5H), 1,54 (d, 1,5H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 427, 515.

### Ejemplo 32

40 Preparación de éster 4-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido (R)-piperidina-1,4-dicarboxílico (17)



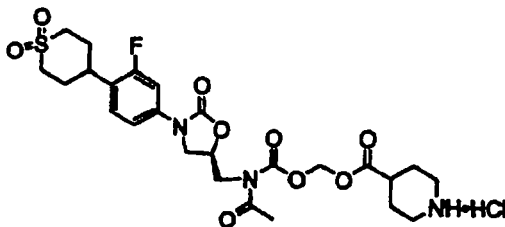
55 A éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (751,8 mg, 1,58 mmol) y yoduro de sodio (2,36 mg, 1,58 mmol) en acetonitrilo (30 ml), se añade la sal de cesio de ácido N-BOC-isonipecótico (884,2 mg, 2,45 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtra y se lava con diclorometano. El filtrado se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con diclorometano dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título con 72% de rendimiento (757,3 mg, 1,13 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,47 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,03 (dd, 2H), 3,67 (dd, 1H), 3,13-3,20 (m, 4H), 3,10 (dt, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,60 (tt, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,57-1,686 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS-APCI (m/z+): 570.

65

## ES 2 278 342 T3

### Ejemplo 33

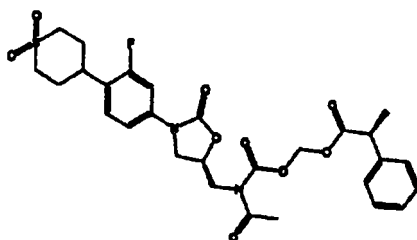
Preparación de hidrocloreto de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-piperidina-4-carboxílico (18)



Éster 4-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido (R)-piperidina-1,4-dicarboxílico (17) (588,5 mg, 0,88 mmol) y anisol (0,9 ml) se diluyen con tetrahidrofurano (17 ml). Se añade ácido clorhídrico en dioxano (4M, 6,6 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agita a TA durante la noche. Se añade éter gota a gota a la mezcla mientras se agita, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recoge vía filtración, se lava con éter, y se seca a vacío para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (530,8 mg, 0,88 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,51 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,36-3,43 (m, 4H), 3,23 (tt, 1H), 3,05-3,14 (m, 5H), 2,90 (tt, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (q, 2H), 2,13-2,26 (m, 4H), 1,92-2,00 (m, 2H). MS-APCI (m/z+): 570.

### Ejemplo 34

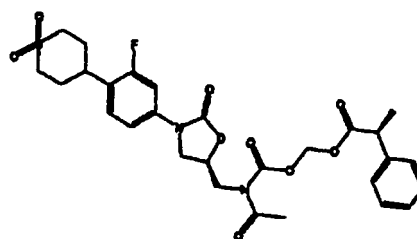
Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-fenil-propiónico (19)



Éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,40 g, 0,84 mmol), 2(R)-fenil-propionato de cesio (0,37 g, 1,31 mmol) y yoduro de sodio (0,13 g, 0,86 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se calientan a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{MeOH}$  al 0-5% durante 1 hora y 20 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 81%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,43-7,38 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27-7,15 (m, 6H), 5,78-5,72 (m, 2H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,84 (q, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, parcialmente oscurecido por el agua, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,31 (d, 3H), 2,11 (q, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,35 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 517, 591.

### Ejemplo 35

Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-fenil-propiónico (20)

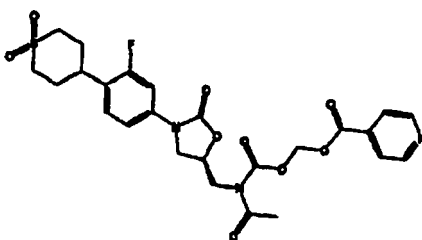


## ES 2 278 342 T3

Éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,40 g, 0,84 mmol), 2(S)-fenil-propionato de cesio (0,37 g, 1,31 mmol) y yoduro de sodio (0,13 g, 0,86 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se calientan a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-5% durante 1 hora y 20 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 75%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,43-7,39 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27-7,15 (m, 6H), 5,78-5,72 (m, 2H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,84 (q, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, parcialmente oscurecido por el agua, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,30 (d, 3H), 2,11 (q, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,35 (d, 3H). MS-APCI (m/z+): 341, 385, 517, 591.

### Ejemplo 36

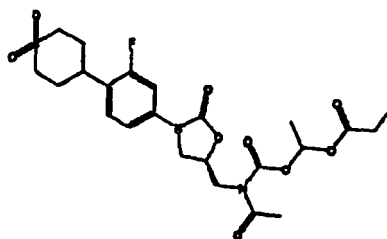
Preparación de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido isonicotínico (21)



Éster clorometílico de ácido (R)-acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (10) (0,40 g, 0,84 mmol), isonicotinato de cesio (0,33 g, 1,301 mmol) y yoduro de sodio (0,13 g, 0,86 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se calientan a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-5% durante 1 hora y 20 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 80%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,78 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, parcialmente oscurecido por el agua, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,43 (d, parcialmente oscurecido por el DMSO, 3H), 2,11 (q, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H); MS-APCI (m/z+): 341, 564.

### Ejemplo 37

Preparación de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido propiónico (22)

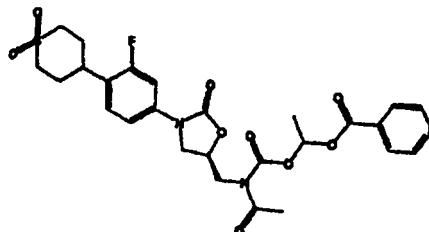


Éster 1-cloro-etílico de ácido acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbámico (11) (0,20 g, 0,41 mmol) y yoduro de sodio (0,061 g, 0,41 mmol) se colocan en acetonitrilo (25 ml) y se agitan a TA durante la noche. A continuación se añade propionato de cesio (0,17 g, 0,82 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-5% durante 1 hora y 20 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 67%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,48-7,42 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 3H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 5H), 2,52 (d, 3H), 2,48-2,31 (m, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,15-1,07 (m, 3H).

## ES 2 278 342 T3

### Ejemplo 38

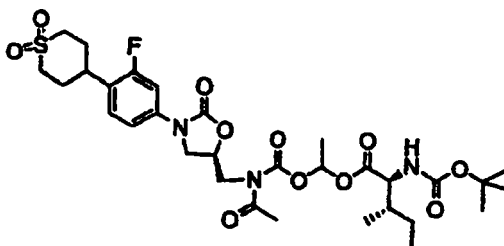
Preparación de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-il-metil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido isonicotínico (23)



Éster 1-cloro-etílico de ácido acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-il-metil}-carbámico (11) (0,40 g, 0,81 mmol) e isonicotinato de cesio (0,42 g, 1,64 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calientan a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-5% durante 1 hora y 20 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 83%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>3</sub>):  $\delta$  8,78-8,74 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, parcialmente obscurecido por agua, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,40 (d, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,59 (dd, 3H).

### Ejemplo 39

Preparación de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-il-metil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico (12j)

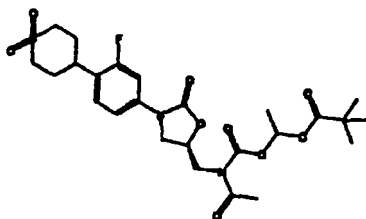


Éster 1-cloro-etílico de ácido acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-il-metil}-carbámico (11) (1,00 g, 2,04 mmol), la sal de cesio de N-BOC-L-isoleucina (15 f) (1,48 g, 4,07 mmol), yoduro de sodio (0,31 g, 2,07 mmol) y acetonitrilo (50 ml) se calientan a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-4% durante 1 hora y 30 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 79%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,48-7,42 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,08 (d, 0,5H), 4,94 (d, 0,5H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,24-3,98 (m, 4H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 5H), 2,51 (d, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,84-1,81 (m ancho, 1H), 1,57 (dd, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,38 (d, 9H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 6H); MS-APCI (m/z+): 341, 385, 586, 686.

## ES 2 278 342 T3

### Ejemplo 40

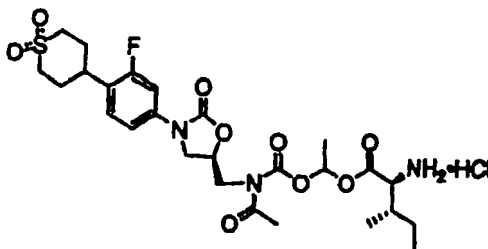
Preparación de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico (24)



Éster 1-cloro-etílico de ácido acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbámico (11) (0,40 g, 0,81 mmol), 2,2-dimetilpropionato de cesio (0,38 g, 1,63 mmol), yoduro de sodio (0,121 g, 0,81 mmol) y acetonitrilo (25 ml) se calientan a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan separadamente con salmuera y a continuación las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a vacío. El residuo aislado se somete a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-4% durante 1 hora y 30 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 30%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,37 (d, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,44 (dd, 3H), 1,08 (d, 9H).

### Ejemplo 41

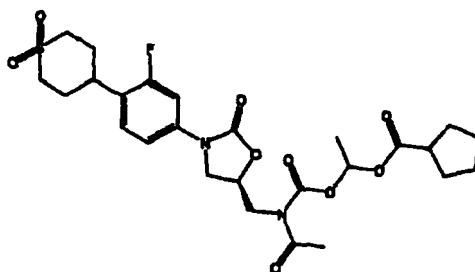
Preparación de hidrocloreuro de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico (13j)



Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico (12j) (1,00 g, 1,46 mmol), anisol (0,24 g, 2,188 mmol) y THT (30 ml) se enfrían en un baño de hielo. Se añade gota a gota ácido clorhídrico (4N en dioxano, 10,94 ml). La disolución se agita en un baño de hielo durante 30 min y a continuación a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se vuelve a enfriar a 0°C y se añade éter etílico. Los sólidos resultantes se recogen por filtración y se lavan con una mezcla fría de éter etílico/acetato de etilo para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 64%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,46 (s ancho, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, parcialmente obscurecido por agua, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,40 (d, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,90-1,84 (m ancho, 1H), 1,50 (dd, 3H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 1H), 0,88 (dd, 3H), 0,84-0,79 (m, 3H).

## Ejemplo 42

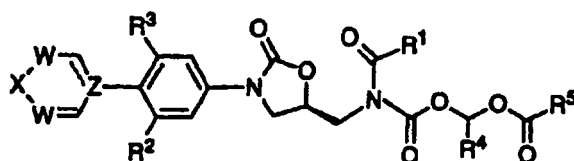
Preparación de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido ciclopentanocarboxílico (25)



Éster 1-cloro-etílico de ácido acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbámico (11) (0,20 g, 0,41 mmol), ciclopentanocarboxilato de cesio (0,20 g, 0,81 mmol) y yoduro de sodio (0,061 g, 0,41 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentaron a reflujo durante la noche. Al enfriar a TA, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo aislado se sometió a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeOH al 0-4% durante 1 hora y 20 minutos) para dar el compuesto del título. Rendimiento aislado: 63%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,39 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,12-3,93 (m, 2H), 3,88-3,73 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,37 (d, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,54-1,43 (m+dd, 4H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

X es -SO-, -SO<sub>2</sub>-, o -SONR<sup>6</sup>-;

Z es -C-, -CH-, o -N-;

cada “ ” independientemente está ausente, o es un enlace;

cada W es independientemente -CHR<sup>6</sup>-, -CHR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, o está ausente;

R<sup>1</sup> es

- (a) -NH<sub>2</sub>,
- (b) -NH-alquilo de C<sub>1-4</sub>,
- (c) -alquilo de C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 halo,
- (d) -alqueno de C<sub>2-6</sub>,
- (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)-alquilo de C<sub>1-4</sub>,
- (f) -O-alquilo de C<sub>1-4</sub>,
- (g) -S-alquilo de C<sub>1-4</sub>, o
- (h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente -H, o -F;

R<sup>4</sup> es -H, -alquilo de C<sub>1-4</sub>, o -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> es

- (a) -alquilo de C<sub>1-10</sub>,
- (b) -cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>,
- (c) -arilo,
- (d) -het,
- (e) -O-alquilo de C<sub>1-10</sub>,
- (f) -O-cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>,
- (g) -O-arilo,
- (h) -O-het,
- (i) -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NH<sub>2</sub>,
- (j) -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)NHCO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-4</sub>,

## ES 2 278 342 T3

(k)  $-C(R^6)(R^7)NHCOC(R^6)(R^7)NH_2$ , o

(l)  $-C(R^6)(R^7)NHCOC(R^6)(R^7)NHCO_2$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

5 cada  $R^6$  es independientemente -H, o -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^7$  es independientemente -H, -alquilo de  $C_{1-4}$ , en el que -alquilo de  $C_{1-4}$  está opcionalmente substituido con  $OR^6$ ,  $SR^6_3$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONH_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ , fenilo, het, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente forman het;

10 arilo es fenilo, bifenilo, o naftilo;

het es un anillo aromático, o un anillo saturado o insaturado que no es aromático, de 3 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NQ, y S dentro del anillo, en la que Q está ausente, o es H, alquilo de  $C_{1-4}$  o  $-CO_2$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

15 en cada caso, el alquilo de  $C_{1-10}$  está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , fenilo o  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

20 en cada caso, el cicloalquilo de  $C_{3-7}$  está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , o  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

25 en cada caso, el arilo está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , o  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

en cada caso, el het está opcionalmente substituido con 1-3 halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo de  $C_{1-4}$ , O-alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $NR^6R^6$ ,  $C(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $OC(=O)$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $C(=O)O$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,  $S(O)_n$ -alquilo de  $C_{1-4}$ , u oxo;

y cada n es independientemente 0-4.

30

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada W es independientemente  $-CH_2-$ .

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es  $-SO_2-$ .

35

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es  $-CH-$ .

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es  $-N-$ .

40

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es H y  $R^3$  es F.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es alquilo de  $C_{1-4}$ , opcionalmente substituido con uno, dos o tres halo.

45

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $-CH_3$ .

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $-CH_2CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ , o  $-CHCl_2$ .

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es -H, o  $-CH_3$ .

50

11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es -alquilo de  $C_{1-5}$ , opcionalmente substituido con fenilo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es ciclopropano, ciclopentano, o ciclohexano.

55

13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es fenilo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es un het insaturado de 3 a 4 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NQ, y S dentro del anillo, en la que Q está ausente, es H, alquilo de  $C_{1-4}$  o  $-CO_2$ -alquilo de  $C_{1-4}$ .

60

15. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que  $R^5$  es tetrahidropirano, piperidina, o pirrolidina.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es  $C(R^6)(R^7)NH_2$  en la que  $R^6$  es H o metilo; y  $R^7$  es H, Me, Et, isopropilo, sec-butilo,  $CH(Me)Et$ , bencilo,  $CH_2OH$ ,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CONH_2$ , o  $CH_2CONH_2$ .

65

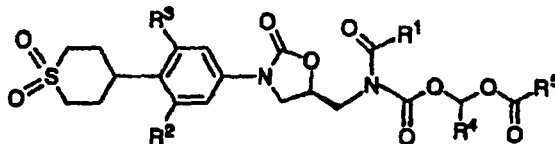
17. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es  $C(R^6)(R^7)NH_2$  en la que  $R^6$  es H; y  $R^7$  es alquilo de  $C_{1-5}$  opcionalmente substituido con fenilo.

18. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es  $C(R^6)(R^7)NH_2$  en la que  $R^6$  es H; y  $R^7$  es alquilo de  $C_{1-4}$ .

ES 2 278 342 T3

19. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es  $C(R^6)(R^7)NHCOC(R^6)(R^7)NH_2$ , en la que  $R^6$  es H o metilo; y  $R^7$  es H, Me, Et, isopropilo, sec-butilo,  $CH(Me)Et$ , bencilo,  $CH_2OH$ ,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CONH_2$ , o  $CH_2CONH_2$ .

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



Ia

en la que  $R^1$  es -alquilo de  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con 1-3 halo,

$R^2$  y  $R^3$  son independientemente -H, o -F;

$R^4$  es -H, o -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

$R^5$  es

(a) -alquilo de  $C_{1-10}$ ,

(b) -cicloalquilo de  $C_{3-7}$ ,

(c) -fenilo

(d) -het,

(e)  $-C(R^6)(R^7)NH_2$

(f)  $-C(R^6)(R^7)NHCO_2$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ,

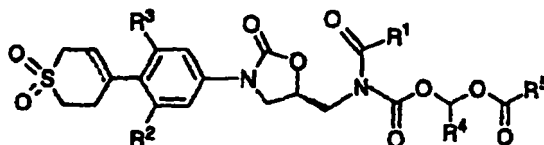
(g)  $-C(R^6)(R^7)NHCOC(R^6)(R^7)NH_2$ , o

(h)  $-C(R^6)(R^7)NHCOC(R^6)(R^7)NHCO_2$ -alquilo de  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^6$  es independientemente -H, o -alquilo de  $C_{1-4}$ ; y

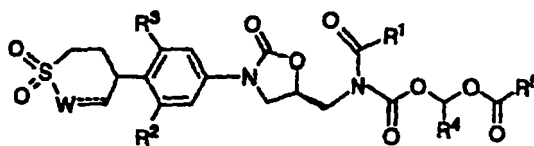
cada  $R^7$  es independientemente -H, -alquilo de  $C_{1-4}$ , en el que el -alquilo de  $C_{1-4}$  está opcionalmente sustituido con  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONH_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ , fenilo, het, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente forman het.

21. Un compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula Ib



Ib.

22. Un compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula Ic



Ic

## ES 2 278 342 T3

en la que W es -CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

23. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es de cloruro de hidrógeno.

5 24. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

(1) Acetato de ({[acetil({(5R)-3-[4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)amino]carbonil}oxi)metilo,

10 (2) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-propiónico,

15 (3) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-isobutírico,

(4) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-3-metil-butírico,

20 (5) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-butírico,

25 (6) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-2,2-dimetil-propiónico,

(7) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-3,3-dimetil-butírico,

30 (8) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-ciclopropanocarboxílico,

35 (9) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-ciclopentanocarboxílico,

(10) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-ciclohexanocarboxílico,

40 (11) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-benzoico,

45 (12) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-tetrahidropiran-4-carboxílico,

(13) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-acético,

50 (14) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico,

55 (15) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico,

(16) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido 2(R)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico,

60 (17) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico,

65 (18) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico,

(19) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico,

## ES 2 278 342 T3

- (20) Éster 2(S)-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico,
- 5 (21) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-acético,
- (22) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-amino-acético,
- 10 (23) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-propiónico,
- (24) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico,
- 15 (25) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-amino-3-metil-butírico,
- (26) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-4-metil-pentanoico,
- 20 (27) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico,
- (28) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3-fenil-propiónico,
- 25 (29) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido pirrolidina-2(S)-carboxílico,
- 30 (30) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-(2-amino-acetilamino)-acético,
- (31) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido acético,
- 35 (32) Éster 4-[(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico] y 1-terc-butílico de ácido (R)-piperidina-1,4-dicarboxílico,
- 40 (33) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido (R)-piperidina-4-carboxílico,
- (34) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-fenil-propiónico,
- 45 (35) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-fenil-propiónico,
- 50 (36) Éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido isonicotínico,
- (37) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido propiónico,
- 55 (38) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido isonicotínico,
- 60 (39) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-metil-pentanoico,
- (40) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico,
- 65

## ES 2 278 342 T3

(41) Hidrocloruro de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico, o

5 (42) Éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido ciclopentanocarboxílico.

25. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

10 (1) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico,

(2) Hidrocloruro de éster (acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-metílico de ácido 2(R)-amino-3-metil-butírico, o

15 (3) Hidrocloruro de éster 1-(acetil-{3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5(R)-ilmetil}-carbamoiloxi)-etílico de ácido 2(S)-amino-3(S)-metil-pentanoico.

20 26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas.

25 28. El uso de la reivindicación 27, en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra parenteralmente, tópicamente, rectalmente o intranasalmente.

29. El uso de la reivindicación 27, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal/día.

30 30. El uso de la reivindicación 27, en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de alrededor de 1 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal/día.

35

40

45

50

55

60

65