

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 97143

CITUD I
ENTE DI
ENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00097143 00000000

Folios: 146

Fecha (Año): 2000-12-21 16:53:09

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC. ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. ✓

Departamento o Estado

NEW JERSEY

Dirección

US Route 202, Raritan New Jersey
08869-0602

Ciudad

RARITAN

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE ✓

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. MICHELE WELL-WEIDNER; 2. CHRISTINE BOGGS; 3. DENNIS HLASTA;
4. ERIC NELSON. ✓

Identificación

Dirección

1. NESHANIC STATION, NEW JERSEY, E.U.A.; 2. FLEMINGTON, NEW JERSEY,
E.U.A.; 3. DOYLESTOWN, PENNSYLVANIA, E.U.A.; 4. NESHANIC STATION,
NEW JERSEY, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

ANTIBACTERIANOS DE PIPERIDINILOXI Y PIRROLIDINILOXI OXAZOLIDINONA, COMPO-
SICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS COMPRENDE Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN. ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

SÍ



NO



TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA



UNIONISTA



(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

~~ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA~~

Estados Unidos de América

Fecha DICIEMBRE 21, 1999

MAYO 12, 2000

Diciembre 12 2000 ?

(31) No. Solicitud 60/172,923

Por asignar

09/229,352 (fol. 21)

Para publicar a los



6 meses



12 meses



18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

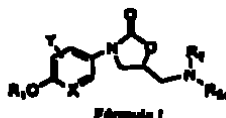
(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/421 // 31/16

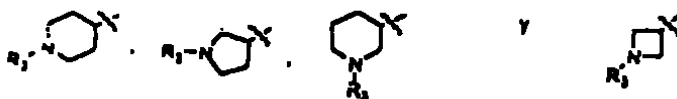
2407/P.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer un compuesto de la fórmula I

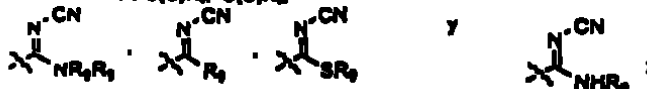


en donde
R, se selecciona entre



en donde

- R₁ se selecciona entre H, alquilo, -COR₂, -(CH₂)_nheteroarilo, -CHR₂R₃, -(CH₂)_narilo, -SO₂NR₂R₃ y -SO₂R₄.
- R₂ se selecciona entre H, -OR₅, alquilo, alquilarilo, -(CH₂)_narilo, -(CH₂)_nheteroarilo, -(CH₂)_nOR₅, -(CH₂)_nNR₂R₃, -CHR₂R₃ y -NR₂R₃ opcionalmente formando un derivado amina cíclica;
- R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilarilo, heteroarilo, -(CH₂)_narilo, -(CH₂)_nheteroarilo y arilo;
- R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, -COR₂, SO₂R₂ y -CO₂R₂; y
- R₇ se selecciona entre C(O)R₂, C(O)R₃.



R₁ es H o arilo, con la condición que cuando R₁ se selecciona entre alquilo, -(CH₂)_narilo, -(CH₂)_nheteroarilo y -CHR₂R₃, R₂ es H.
X es N o CH.
Y se selecciona entre H, halógeno, alcohol y alquilo; y
n es un entero de 0 a 4.
O un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 19.164 ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 19.164 ☒

Recibo de la tasa respectiva No. 74, 559 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros documentos ☐

S LICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 38.778.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228

2407

2

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 74,559
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097143 00000000 Folios: 100
Fecha (AMD): 2000-12-21 16:53:09
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1717367	13,005,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	DTA	CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE
			TOTAL :	608,000.00
				608,000.00

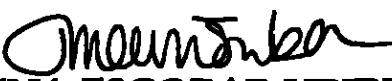
SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC., sociedad constituida de conformidad con las
leyes de Delaware, domiciliada en Raritan, New
Jersey, Estados Unidos de América, el otorgamiento
de Patente para la invención titulada "
ANTIBACTERIANOS DE PIPERIDINILOXI Y
PIRROLIDINILOXI OXAZOLIDINONA, COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE LOS COMPRENDE Y PROCESO
PARA SU PREPARACIÓN".

Clase : A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén

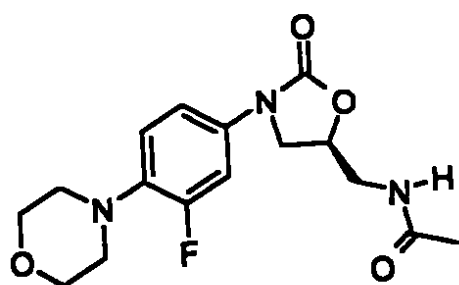
Antibacterianos de Piperidiniloxi y Pirrolidiniloxi Oxazolidinona

CAMPO DE LA INVENCION

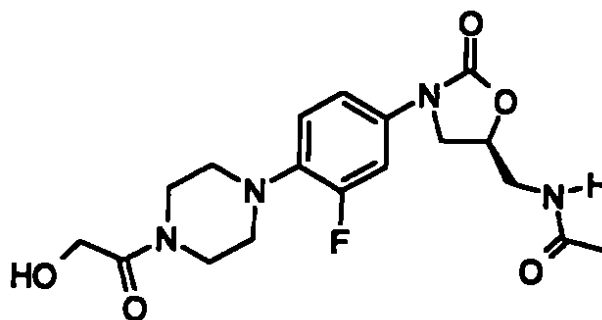
La presente invención se relaciona con el campo de compuestos de piperidiniloxi, pirrolidiniloxi y azetidinoxi oxazolidinona que tienen actividad antibacteriana, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de tratamiento de infecciones bacterianas con los compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han identificado oxazolidinonas, dentro de los últimos veinte años, como una nueva clase de antibacterianos que son activos contra numerosos organismos gram positivos resistentes a múltiples drogas. En particular, los patógenos problemáticos incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a cefalosporina y penicilina. Como una clase de oxazolidinonas exhiben un mecanismo único de acción. Los estudios han demostrado que estos compuestos se enlazan selectivamente a la subunidad ribosomal 50S, e inhiben la traducción bacteriana en la fase de iniciación de la síntesis de proteínas. Miembros ejemplares de oxazolidinonas son linezolida (véase WO 95/07271) y eperezolida.



linezolida



eperezolida

Las siguientes referencias se relacionan con varios compuestos del tipo oxazolidinona que se describe poseen actividad antibacteriana:

La Patente de los Estados Unidos No. 4.705.799 de W. A. Gregory describe derivados de oxooxazolidinil benceno, incluyendo los sulfuros, sulfóxidos, sulfonas y sulfonamidas, tales como (1)-N-[3-[4-(metilsulfinil)-fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.565.571 de Barbachyn y otros describe aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas sustituidas.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.792.765 de Riedl y otros se relaciona con nuevas oxazolidinonas sustituidas.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.910.504 de Hutchinson describe compuestos de feniloxazolidinona que tienen una sustitución de anillo heteroaromático que contiene nitrógeno unida través de uno de los átomos de nitrógeno.

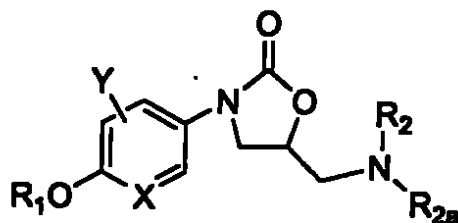
La WO 93/09103 (Barbachyn y otros) describe aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas sustituidas.

La WO 95/07271 (Barbachyn y otros) describe derivados de oxazina y tiazina oxazolidinona.

La WO 93/54161 (Hester y otros) proporciona agentes antibacterianos de oxazolidinona que tienen una funcionalidad de tiocarbonilo.

SUMARIO DE LA INVENCION

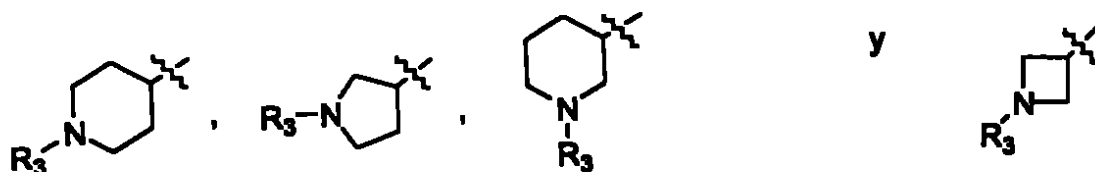
La invención proporciona nuevos compuestos de piperidiniloxi, pirrolidiniloxi y azetidiniloxi de Fórmula I



Fórmula I

en donde

R_1 se selecciona entre



en donde

(a) R_3 se selecciona entre H, alquilo, $-\text{COR}_4$, $-(\text{CH}_2)_t$ heteroarilo, $-\text{CHR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_t$ arilo, $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ y $-\text{SO}_2\text{R}_6$;

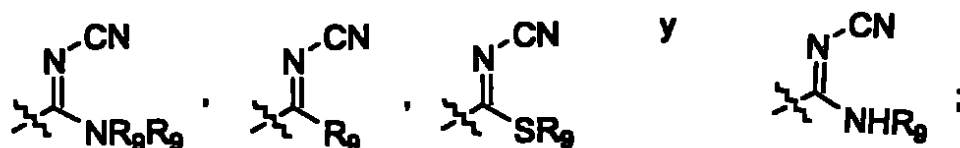
(b) R_4 se selecciona entre H, $-\text{OR}_5$, alquilo, alquilarilo, $-(\text{CH}_2)_t$ arilo, $-(\text{CH}_2)_t$ heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}_5$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CHR}_5\text{R}_6$ y $-\text{NR}_5\text{R}_6$ opcionalmente formando un derivado amino cíclico;

(c) R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilarilo, haloarilo, $-(\text{CH}_2)_t$ arilo, $-(\text{CH}_2)_t$ heteroarilo y acilo;

(d) R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, $-\text{COR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$ y $-\text{CO}_2\text{R}_9$; y

(e) R_9 se selecciona entre H, alquilo, arilo y alquilarilo;

R_2 se selecciona entre $\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$,



R_{2a} es H o acilo, con la condición que cuando R_3 se selecciona entre alquilo, $-(CH_2)_t$ arilo, $-(CH_2)_t$ heteroarilo y $-CHR_5R_6$, R_{2a} es H;

X es N o CH;

Y se selecciona entre H, halógeno, alcoxi y alquilo; y

t es un entero de 0 a 4;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la fórmula anterior son útiles como agentes antibacterianos para el tratamiento de infecciones bacterianas en un sujeto tal como el hombre y un animal.

La presente invención además se dirige a un método de tratamiento de un sujeto que tiene una condición causada por, o que es contribuida por una infección bacteriana, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

La presente invención también está dirigida a un método de prevención para un sujeto que sufre de una condición causada por, o que es contribuida por una infección bacteriana, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

Otros objetivos y ventajas serán evidentes para aquellos expertos en el arte, a partir de una reseña a la memoria descriptiva siguiente.

DESCRIPCION DETALLADA

En relación a la descripción anterior, se aplican ciertas definiciones de la siguiente manera.

A menos que se observe de otra manera, bajo la nomenclatura estándar utilizada en toda esta descripción, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión.

A menos que se especifiquen de otra manera, los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" ya sea utilizados solos o como parte de un grupo sustituyente, incluyen cadenas rectas y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este rango. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales "alcoxi" son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada que se describen anteriormente. Los grupos "cicloalquilo" contienen 3 a 8 carbonos de anillo, y con preferencia 5 a 7 carbonos de anillo. El grupo alquilo y el grupo alcoxi pueden ser independientemente sustituidos con uno o más miembros del grupo que incluye, pero no se limita, a mono-, di-, tri-, o per-halógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, amino, amino sustituido, OH, CN, mercapto, nitro y aciloxi C₁₋₈.

El término "acilo" como se usa en la presente, ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que tiene 2 a 6 átomos de carbono (cadena recta o ramificada) derivado de un ácido orgánico por remoción del grupo hidroxilo.

or it is the concept = subtract.

El término "Ac" como se usa en la presente significa acetilo.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo. (Mono-, di-, tri- y per-)halo-alquilo es un radical alquilo sustituido por reemplazo independiente de los átomos de hidrógeno sobre el mismo con halógeno.

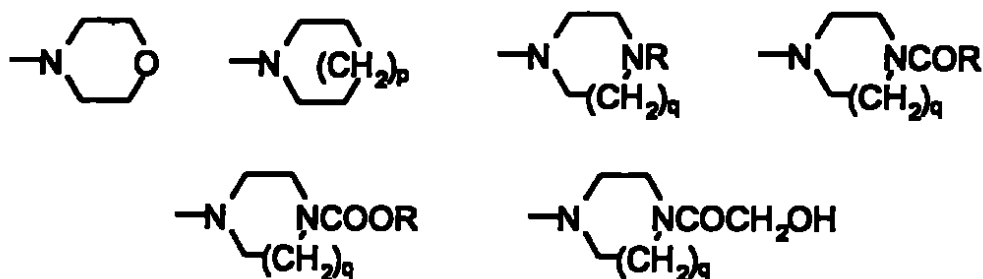
"Ariilo" o "Ar", ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, es un radical aromático carbocíclico que incluye, pero no se limita, a fenilo, 1- ó 2-naftilo y similares. El radical aromático carbocíclico puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 3 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, -OH, -CN, mercapto, nitro, amino, amino sustituido, alquilo, -O-alquilo, -S-alquilo, -NH-alquilo, -N(alquilo)₂, (mono-, di-, tri- y per-)halo-alquilo, formilo, -COR₃, -COOR₃, -CONHR₃, -CONR₃R₃, -SOR₃, -SO₂R₃, -SO₂NHR₃, -SO₂NR₃R₃, alquilo-COO, alquilo-CONH, o carboxamida o un anillo ariilo secundario, en donde R₃ y R₃ se definen como anteriormente. Los radicales ariilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, difenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares. "Ph" o "PH" denota fenilo.

Cada vez que el término "alquilo", "acilo", o "ariilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralquilo, dialquilamino), se interpretará que incluye aquellas limitaciones que se dan anteriormente para "alquilo", "acilo" y "ariilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₃), se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquilo o cicloalquilo, o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el cual alquilo aparece como su raíz de prefijo.

Ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, "heteroarilo" se refiere a un radical aromático cíclico que tiene desde cinco a diez átomos de anillo, de los cuales un átomo de anillo se selecciona entre S, O y N; 0-2 átomos de anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono. El radical se une al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de anillo, por ejemplo,

piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares. El grupo heteroarilo puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 3 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, -OH, -CN, mercapto, nitro, amino, amino sustituido, alquilo, -O-alquilo, -S-alquilo, -NH-alquilo, -N(alquilo)₂, (mono-, di-, tri- y per-)halo-alquilo, formilo, -COR₅, -COOR₅, -CONHR₅, -CONR₅R₆, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NHR₅, -SO₂NR₅R₆, alquilo-COO, alquilo-CONH, o carboxamida, en donde R₅ y R₆ se definen como anteriormente. Heteroarilo también puede ser sustituido con un mono-oxo, para dar 4-oxo-1H-quinolina y similares.

Un derivado "amino cíclico" es un grupo cíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, donde los otros miembros restantes se seleccionan entre carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, un grupo azetidinilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo morfolino, piperazinilo, o grupos de las siguientes fórmulas:



en donde p es -2 a 4, y q es 1 - 4.

"Heterociclilo" o "heterociclo" es un sistema de anillo fusionado o individual, saturado o parcialmente saturado, de 3 a 8 miembros, que consiste de átomos de carbono y desde uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que produce la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan, a piridina, pirimidina, oxazolina, pirrol, imidazol, morfolina, furano, indol, benzofurano, pirazol, pirrolidina, piperidina y benzimidazol. "Heterociclilo" o "heterociclo" puede ser sustituido con uno o más grupos independientes, incluyendo, pero no limitándose, a H, halógeno, oxo, OH, alquilo, alquilo sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, alquilcarboxilo y alcoxi.

A menos que se especifique de otra manera, se tiene la intención de que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro lugar en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por una persona experta en el arte, para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en el arte, así como también por aquellos métodos que se exponen en la presente.

Los compuestos de la presente invención son asimétricos en el anillo oxazolidinona en la posición 5, y en consecuencia existen como antípodas ópticas. Como tales, todas las antípodas ópticas, enantiómeros o diastereómeros posibles que resultan de centros asimétricos adicionales que puedan existir en antípodas ópticas, racematos y mezclas de racematos de los mismos, también son parte de esta invención. Las antípodas se pueden separar por métodos conocidos para aquellos expertos en el arte, tales como, por ejemplo,

recristalización fraccional de sales diastereoméricas de ácidos enantioméricamente puros. Alternativamente, las antípodas se pueden separar por cromatografía en una columna Pirkle.

La frase "una sal farmacéuticamente aceptable" denota sales de la base libre que poseen la actividad farmacológica deseada de la base libre, y que no son ni biológica ni de otra forma indeseables. Estas sales pueden derivar de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metil sulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales adecuadas además son aquellas de bases inorgánicas u orgánicas, tales como KOH, NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, piperidina, morfolina, etilamina, trietilamina y similares.

Además se incluyen dentro del alcance de la invención las formas hidratadas de los compuestos que contienen varias cantidades de agua, por ejemplo, las formas de hidrato, hemihidrato y sesquihidrato.

El término "sujeto" incluye, sin limitación, cualquier animal o animal artificialmente modificado. Como una realización particular, el sujeto es un humano.

El término "resistente a drogas" o "resistencia a drogas" se refiere a las características de un microbio para sobrevivir en presencia de un agente antimicrobiano actualmente disponible, tal como un antibiótico, a su concentración efectiva de rutina.

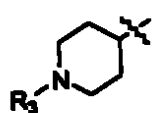
Los compuestos que se describen en la presente invención poseen actividad antibacteriana debido a su novedosa estructura, y son útiles como agentes antibacterianos para el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos y animales.

En particular, los compuestos de Fórmula I en donde X es CH son realizaciones de la presente invención para dichos propósitos.

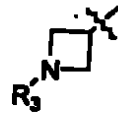
Los compuestos de Fórmula I en donde R_2 es $C(O)R_9$, en donde R_9 es como se describe anteriormente, son realizaciones particulares de esta invención.

Más en particular, los compuestos de Fórmula I en donde R_9 es H o alquilo, son también realizaciones de esta invención.

Los compuestos de Fórmula I en donde R_1 es



o



en donde R_3 es como

se describe anteriormente, son otras realizaciones particulares de esta invención.

Más en particular, los compuestos de Fórmula I en donde R_{2a} es H, y R_3 es seleccionado entre $-COR_4$, $-SO_2R_9$ y $(CH_2)_t$ heteroarilo, en donde R_4 , R_9 y t son como se describen anteriormente, son realizaciones de esta invención.

Aún más en particular, los compuestos de Fórmula I en donde R_4 se selecciona entre OR_5 , $-(CH_2)_tOR_5$, alquilo, $-(CH_2)_t$ arilo y $-(CH_2)_t$ heteroarilo, en donde R_5 y t son como se describen anteriormente, son realizaciones de esta invención.

Las siguientes son aún otras realizaciones particulares de la presente invención para dichos propósitos:

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metanosulfonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-pirimidinil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-cianobenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

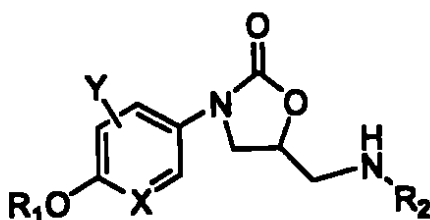
(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(5-ciano-2-piridil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-tienilcarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida;

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; y

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

Finalmente, esta invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia



Fórmula Ia

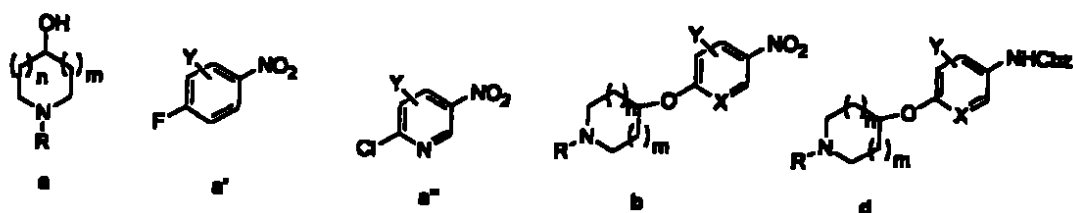
en donde R_1 es una porción de la fórmula:



en donde:

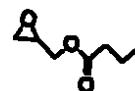
R se selecciona entre Boc, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ o $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, n es 0, 1 ó 2, m es 0 ó 1, y R_2 , X e Y son como se describen anteriormente, cuyo proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula a con un compuesto de Fórmula a' o a'' para formar un compuesto de Fórmula b;

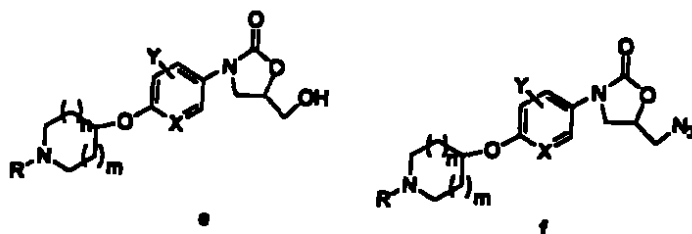


(b) convertir el compuesto de Fórmula b en un compuesto de Fórmula d;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula d con

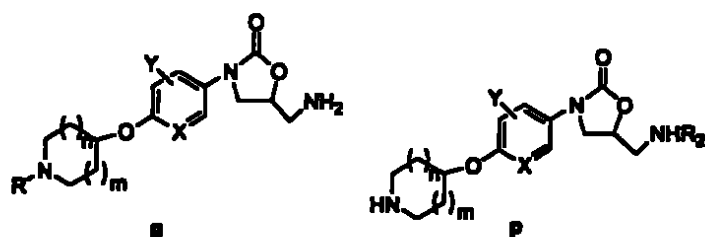


para formar un compuesto de Fórmula e;



(d) convertir el compuesto de Fórmula e en un compuesto de Fórmula f;

(e) convertir el compuesto de Fórmula f en un compuesto de Fórmula g;



(f) convertir el compuesto de Fórmula g en un compuesto de Fórmula p; y

(g) convertir el compuesto de Fórmula p en un compuesto de Fórmula Ia.

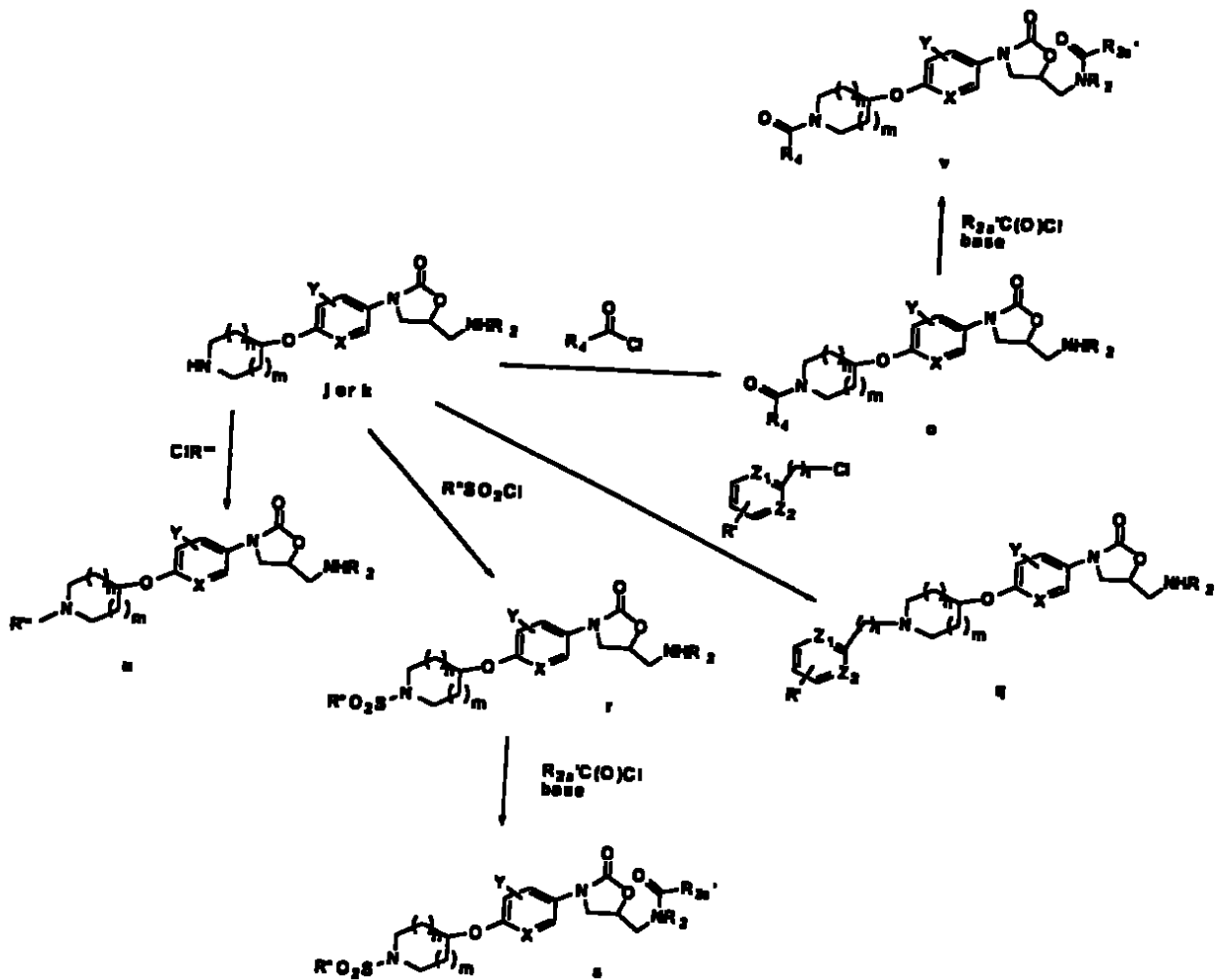
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles, tales como intermediarios de oxazolidinona conocidos, de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos en el arte. Los siguientes son procedimientos representativos representados en los Esquemas I y II:

De acuerdo con el Esquema I, en donde R es Boc, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ o $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, R_{11} es $-\text{COR}_9$ o $-\text{CO}_2\text{R}_9$, R' es cualquiera de los sustituyentes en un grupo anilo o heteroarilo como se describe anteriormente, R'' se selecciona entre R_9 y $-\text{NR}_5\text{R}_6$, R''' se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido y $-\text{CHR}_5\text{R}_6$, R_{2a}' es alquilo opcionalmente sustituido, R''' es $-\text{SCH}_3$ o $-\text{OCH}_3$, R_{10} es $-\text{NR}_9\text{R}_9$, R_9 , $-\text{SR}_9$, o $-\text{NHR}_9$, n es 0, 1 ó 2 y m es 0 ó 1, y X, Y, R_4 , R_5 , R_6 , R_9 y t son como se describen anteriormente, un halo-nitrobenceno apropiadamente sustituido tal como aquel de Fórmula a' o una halo-nitropiridina apropiadamente sustituida tal como aquella de Fórmula a'', se agrega a un compuesto de Fórmula a (todos los cuales son o bien comercialmente disponibles o pueden prepararse sin dificultad por métodos conocidos) en acetona, dimetilformamida (DMF), o tetrahidrofurano (THF). La mezcla se trata con una base apropiada, tal como t-butoxido de potasio (KOtBu), para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula b. El compuesto de Fórmula b puede ser reducido al correspondiente compuesto de Fórmula c bajo condiciones apropiadas, tales como H_2 , Pd/C y etanol (EtOH) o NH_4OCOH , Pd/C y metanol (MeOH). Luego el compuesto c es tratado con bencilcloroformiato (CbzCl) en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio (CsCO_3) en un solvente apropiado tal como THF, H_2O o acetona, para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula d. El compuesto d luego es tratado con una base apropiada, tal como nBuLi, seguido de la adición de glicidil butirato en un solvente apropiado, tal como THF, para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula e. El compuesto de Fórmula e es tratado con cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y una base apropiada tal como trietilamina (NEt_3) en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Luego del trabajo estándar, se agrega entonces azida sódica (NaN_3) en la mezcla, en un solvente apropiado tal como dimetilformamida (DMF), y se calienta a un rango de temperatura preferido de 70°C a 90°C , para obtener el correspondiente

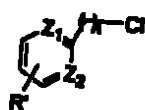
compuesto de Fórmula f. El compuesto de Fórmula f se puede reducir bajo condiciones apropiadas, tales como H_2 y Pd/C, en un solvente apropiado tal como acetato de etilo (EtOAc), o el compuesto de Fórmula f se puede reducir usando trifenilfosfina (PPh_3) y THF/ H_2O , para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula g. El compuesto de Fórmula g se puede tratar con un agente acilante apropiado, tal como anhídrido acético (Ac_2O) o cloruro de acetilo ($AcCl$), junto con una base apropiada tal como piridina o NEt_3 , para dar el correspondiente compuesto de Fórmula h. El compuesto de Fórmula g también se puede tratar con un imidato apropiado, para dar el correspondiente compuesto de Fórmula i. El compuesto h en donde R es $-CH(Ph)_2$ se puede convertir en el correspondiente compuesto de Fórmula w por reacción con $R_{2u}'C(O)Cl$ en presencia de una base, tal como TEA. Los compuestos j y k se pueden obtener a partir de los compuestos h e i, respectivamente, por desprotección ya sea con ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , o con Pd/C en un solvente apropiado tal como EtOH o EtOAc.

Los compuestos de las Fórmulas o, q, r, s y u se pueden obtener de acuerdo con diferentes rutas, como se muestra en el Esquema II:

Esquema II



El compuesto de Fórmula j o k se puede tratar con un agente alquilante apropiado, representado por CIR'' en presencia de una base apropiada, tal como NEt_3 en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 o THF, para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula u. Alternativamente, el compuesto de Fórmula j o k se puede tratar con un cloruro de sulfonilo apropiado representado por $\text{R}''\text{SO}_2\text{Cl}$, tal como MsCl , en presencia de una base apropiada tal como NEt_3 en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 o THF, para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula r. Aún en forma alternativa, el compuesto de Fórmula j o k se puede tratar con un agente alquilante apropiado representado por



, en donde Z_1 y Z_2 son independientemente N o CH, en presencia de una base apropiada, tal como NEt_3 , en un solvente apropiado tal como CH_2Cl_2 o THF, para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula q. Además, el compuesto de Fórmula j o k también puede ser tratado con un agente acilante apropiado representado por R_4COCl , tal como AcCl , en presencia de una base apropiada tal como NEt_3 en un solvente apropiado, tal como CH_2Cl_2 o THF, para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula o. En varios casos, R_4 contiene una amina protegida o porción alcoholes protegidos. Luego de la remoción del grupo protector, la amina resultante o alcohol puede ser adicionalmente derivatizada. Los compuestos de las Fórmulas o y r se pueden convertir en compuestos de las Fórmulas v y s, respectivamente, por reacción con $\text{R}_{2a}'\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ en presencia de una base tal como TEA.

Estos compuestos poseen actividad antimicrobiana contra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* susceptibles y resistentes a drogas. Estos compuestos son particularmente útiles contra cocos Gram positivos resistentes a drogas, tales

como estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de neumonía adquirida por la comunidad, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones del tejido blando y piel, infecciones pulmonares adquiridas en hospitales, infecciones de articulaciones y huesos y otras infecciones bacterianas.

La concentración inhibitoria mínima (MIC) ha sido un indicador de actividad antibacteriana *in vitro* ampliamente utilizado en el arte. La actividad antimicrobiana *in vitro* de los compuestos se determinó por el método de caldo de microdilución, siguiendo el método de evaluación del National Committee for Laboratory Standards (NCCLS). Este método se describe en el NCCLS Document M7-A4, Vol. 17, No. 2, "Métodos para el Test de Susceptibilidad Antimicrobiana de Dilución para Bacterias que Crecen en forma Aeróbica - Cuarta Edición", que se incorpora a la presente como referencia.

En este método, se agregan diluciones seriales de dos veces, de droga en caldo de Mueller-Hinton con ajuste catiónico, a recipientes en bandejas de microdilución. Los organismos de evaluación se preparan ajustando la turbiedad de cultivos de caldo en crecimiento activo, de manera que la concentración final del organismo de evaluación después de que es agregado a los recipientes es aproximadamente 5×10^4 CFU / recipiente.

Luego de la inoculación de las bandejas de microdilución, las bandejas se incuban a 35°C durante 16 - 20 horas y luego se leen. La MIC es la menor concentración de compuesto de evaluación que inhibe por completo el crecimiento del organismo de evaluación. La cantidad de crecimiento en los recipientes que contienen el compuesto de evaluación se compara con la cantidad de crecimiento en los recipientes de control de crecimiento (sin compuesto de evaluación) utilizados en cada bandeja. Como se expone en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son evaluados contra una variedad de

bacterias patógenas Gram positivas y Gram negativas, produciendo una gama de actividades, desde 1 a $\geq 128 \mu\text{g} / \text{ml}$, de acuerdo con el organismo evaluado.

Tabla 1. Valores MIC de algunos compuestos de Fórmula I

Comp. No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Comp. No.	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	<i>E. faecium</i> OC3312	MRSA OC 2878	<i>S. aureus</i> caldo		<i>E. faecium</i> OC3312	MRSA OC 2878	<i>S. aureus</i> caldo
1	>32	16	32	32	32	8	16
2	8	32	8	33	32	16	16
3	4	2	4	34	>128	64	128
4	8	4	4	35	64	32	32
5	16	8	8	36	16	8	8
6	8	4	4	37	16	8	8
7	16	8	8	38	32	8	16
8	8	4	8	39	16	16	16
9	8	4	4	40	16	8	4
10	32	16	16	41	>128	64	128
11	16	8	16	42	>128	32	32
12	16	8	8	43	>128	128	128
13	16	8	8	44	128	64	32
14	8	4	4	45	128	64	64
15	8	8	8	46	>128	64	64
16	32	32	32	47	>128	64	64
17	16	16	8	48	>128	32	64
18	64	16	8	49	>128	128	> 64
19	32	32	16	50	>64	64	>64
20	16	8	8	51	8	8	16
21	64	32	32	52	4	8	8
22	8	4	8	53	16	8	8
23	16	4	16	54	8	8	8
24	32	16	8	55	8	16	16
25	64	32	32	56	32	32	32
26	16	8	16	57	16	16	16
27	16	16	16	58	4	4	8
28	16	8	16	59	16	8	4
29	32	16	32	60	>128	16	8
30	16	8	16	61	128	64	32
31	32	16	16				

Esta invención además proporciona un método de tratamiento de infecciones bacterianas, o para mejorar o potenciar la actividad de otros agentes antibacterianos, en animales de sangre caliente, que comprende administrar a los animales un compuesto de la invención solo o en mezcla con otro agente antibacteriano, en forma de un medicamento de acuerdo con la invención.

Cuando los compuestos se emplean para la utilidad mencionada anteriormente, pueden ser combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solventes, diluyentes y similares, y se pueden administrar en forma oral en formas tales como tabletas, cápsulas, polvos dispersables, gránulos, o suspensiones que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 % a 5 % de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 10 % a 50 % de azúcar y elixires que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 20 % a 50 % etanol, y similares, o en forma parenteral, en forma de suspensiones o soluciones inyectables estériles que contienen desde aproximadamente 0,5 % a 5 % agente de suspensión en un medio isotónico. Estas preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 90 % del ingrediente activo, en combinación con el portador, más en general entre 5 % y 60 % en peso.

Las composiciones para aplicación tópica pueden adoptar la forma de líquidos, cremas o geles que contienen una concentración terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en mezcla con un portador dermatológicamente aceptable.

En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Los portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los portadores líquidos incluyen agua estéril,

polietilenglicoles, surfactantes no iónicos y aceites comestibles tales como aceite de maíz, de maní y de sésamo, como fuera apropiado para la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de administración deseada. Se pueden incluir convenientemente los adyuvantes que se emplean habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes preservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de facilidad de preparación y administración son composiciones sólidas, en particular tabletas y cápsulas rellenas de líquido o rellenas de sólido. La administración oral de los compuestos es preferida. Estos compuestos activos también se pueden administrar en forma parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacológica aceptable se pueden preparar en agua en mezcla adecuada con un surfactante, tal como hidroxipropilcelulosa. Se pueden preparar también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones comunes de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un preservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación espontánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al punto de que exista una fácil carga en la jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio de dispersión o solvente que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por

ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar de acuerdo con el compuesto particular empleado, el modo de administración y la gravedad de la condición que se está tratando. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 400 mg / kg de peso corporal del animal, con preferencia suministrada en dosis divididas dos a cuatro veces por día, o en forma de liberación sostenida. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria total es desde aproximadamente 0,07 g a 7,0 g, con preferencia desde aproximadamente 100 mg a 1000 mg. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden desde aproximadamente 100 mg a 500 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable líquido o sólido. Este régimen de dosificación puede ser ajustado para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente, o la dosis puede ser proporcionalmente reducida como fuera indicado por las exigencias de la situación terapéutica.

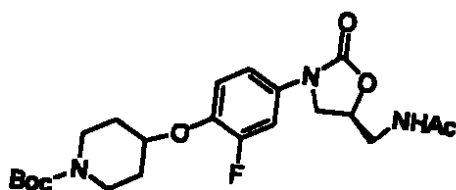
La producción de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente y medicamentos se lleva a cabo por cualquier método conocido en el arte, por ejemplo, por mezcla del (los) ingrediente(s) activo(s) con el (los) diluyente(s), para formar una composición farmacéutica (por ejemplo, un granulado), y luego formar con la composición el medicamento (por ejemplo, tabletas).

Los siguientes ejemplos describen en detalle la síntesis química de compuestos representativos de la presente invención. Los procedimientos son ilustraciones, y la invención no debería interpretarse como limitada por las

reacciones químicas y condiciones que expresan. No se ha hecho intento para optimizar los rendimientos obtenidos en estas reacciones, y sería obvio para una persona experta en el arte, que las variaciones en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y / o reactivos podrían incrementar los rendimientos.

Ejemplo 1

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(t-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 1

N-(t-Butoxicarbonil)-4-piperidinol:

A una solución de 25 g (247 mmol) 4-piperidinol en 350 ml de tetrahidrofurano seco (THF) a 0°C se agregó por goteo 60,2 g (276 mmol) de di-t-butilcarbonato en 350 ml de THF seco. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente (ta) y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 700 ml CH₂Cl₂ y la solución se extrajo con H₂O (1 x 400 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó giratoriamente, para dar 45 g (91 %) de N-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinol como un aceite, que lentamente se solidificó en cristales blancos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,75 - 3,96 (m, 3H); 2,92 - 3,13 (m, 2H); 1,80 - 1,93 (m, 4H); y 1,48 (s, 9H).

1-[N-(t-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno:

A una solución de 740 mg (3,7 mmol) de N-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinol en 10 ml THF seco a 0°C, se agregó por goteo 4 ml (4,0 mmol) de 1 M KO^tBu. Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, se agregó 0,40 ml (3,6 mmol) de 3,4-difluoronitrobenceno, y la reacción se entibió a ta y se agitó durante la noche. La reacción se volcó en 100 ml H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. Luego el sólido se trituró con hexanos fríos, para lograr 1,1 g (89 %) de 1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno como un sólido amarillo pálido: p. f. 88 - 90 °C, EM (Cl) [M + Na]⁺ 364.

1-[4-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno:

A 1,78 g (5,23 mmol) de 1-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno en 100 ml de MeOH, se agregó 1,05 g (16,6 mmol) de formiato de amonio y 70 mg de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a reflujo bajo N₂ durante 2 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se evaporó para lograr anilina cruda, como un aceite oro. El material se usó sin otra purificación en el próximo paso.

2-Fluoro-1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-(fenilmetoxycarbonilamino)benceno:

A 1-[4-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno (5,23 mmol) en 150 ml 2:1 acetona : H₂O a 0°C, se agregó 1,03 g (12,3 mmol) NaHCO₃ y 0,90 ml (6,30 mmol) de bencilcloroformiato. Después de agitar a ta durante 6 h, se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con 300 ml H₂O y se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía de gel de sílice (20 % EtOAc en Hexanos) logró 2,06 g (89 %) de 2-fluoro-1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-

(fenilmetoxicarbonilamino)benceno, como un sólido ceroso amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,3 - 7,4 (m, 6H); 6,9 - 7,0 (m, 2H); 6,60 (brs, 1H); 4,3 - 4,4 (m, 1H); 3,7 - 3,8 (m, 2H); 3,2 - 3,3 (m, 2H); 1,8 - 2,0 (m, 2H); 1,6 - 1,8 (m, 2H); y 1,48 (s, 9H).

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol:

A 1,73 g (3,89 mmol) de 2-fluoro-1-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}-4-(fenilmetoxicarbonilamino)benceno en 25 ml de THF seco a -78°C , se agregaron 2 ml (5,0 mmol) de 2,5 M *n*-BuLi, y la reacción se agitó durante 1 h. Luego se agregó 0,71 ml (5,01 mmol) de (R)-glicidil butirato por medio de una jeringa, y la reacción se entibió hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se volcó cuidadosamente en 150 ml NH_4Cl (ac.) sat., y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía de gel de sílice (40 % EtOAc en hexanos a 70 % EtOAc en hexanos) proporcionó 1,15 g (72 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol como un sólido blanco; p. f. $110 - 111^\circ\text{C}$, EM (CI) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 433,5.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato:

A 1,03 g (2,51 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol en 50 ml CH_2Cl_2 a 0°C , se agregó 0,70 ml (5,02 mmol) NEt_3 y 0,37 ml (4,78 mmol) cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar durante 3 horas a 0°C , la reacción se volcó en 75 ml H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 1,21 g (99 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-

butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato como un sólido cremoso; p. f. 127 - 129°C, EM (Cl) [M + H-Boc]⁺ 389,2.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida:

A una solución de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato (5,20 mmol) en 70 ml de dimetilformamida (DMF) se agregó 1,22 g (18,8 mmol) de azida sódica, y la reacción se calentó a 75°C durante la noche. Luego la reacción se volcó en 300 ml H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 2,07 g (92 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida como un sólido beige. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,46 (dd, J = 12,9 y 2,7 Hz, 1H); 7,14 (dt, J = 8,9 y 1,4 Hz, 1H); 7,01 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 4,7 - 4,8 (m, 1H); 4,3 - 4,4 (m, 1H); 4,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 3,83 (dd, J = 8,9 y 6,2 Hz, 1H); 3,7 - 3,8 (m, 2H); 3,71 (dd, J = 13,2 y 4,6 Hz, 1H); 3,59 (dd, J = 13,2 y 4,3 Hz, 1H); 3,2 - 3,3 (m, 2H); 1,8 - 2,0 (m, 2H); 1,7 - 1,8 (m, 2H); y 1,47 (s, 9H).

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (Compuesto 1):

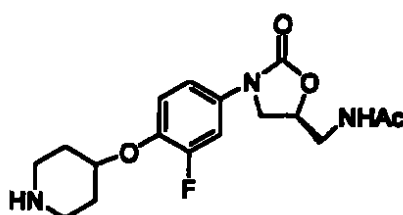
A una solución de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida (5,20 mmol) en 9 ml de THF seco, se agregó 1,51 g (5,75 mmol) de trifenilfosfina, y la reacción se agitó durante 3 h a ta. Luego se agregaron 4,5 ml H₂O, y la reacción se calentó a 60°C durante 4 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se sometió a azeotropización con benceno (2 x 20 ml) para dar la amina cruda.

A una solución de esta amina cruda en 100 ml de EtOAc se agregó 0,58 ml (6,15 mmol) de anhídrido acético y 1,2 ml (14,8 mmol) de piridina, y la reacción se

agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se volcó en 250 ml H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (100 % EtOAc a 5 % MeOH en EtOAc) produjo 1,85 g (79 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(t-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. 179 - 180 °C; EM (CI) [M + Na]⁺ 474.

Ejemplo 2

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

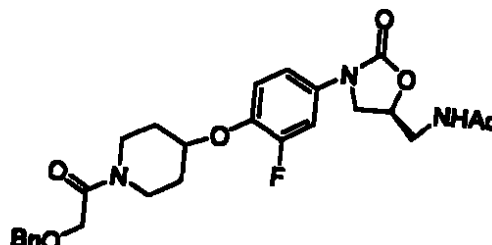


Compuesto 2

A una solución de 1,94 g (4,30 mmol) de Compuesto 1 en 225 ml de CH₂Cl₂ se agregó 2,5 ml (32,5 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA), y la reacción se agitó a ta durante 6 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El aceite resultante (sal de TFA) se disolvió en 100 ml de H₂O, se extrajo con EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se enfrió hasta 0°C y se basificó con 1 N NaOH. Esta solución se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, para producir (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un vidrio amarillo pálido; p. f. 55 - 59°C, EM (CI) [M + H]⁺ 352.

Ejemplo 3

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

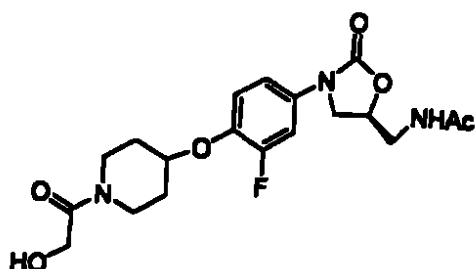


Compuesto 3

A una suspensión de Compuesto 2 (1,50 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,60 ml (4,3 mmol) de NEt_3 y 0,25 ml (1,58 mmol) de cloruro de benciloxiacetilo. Después de agitar durante 18 h, la reacción se volcó en 75 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (5 % MeOH en EtOAc) logró (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un vidrio blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 12,9$ y $2,5$ Hz, 1H); 7,2 - 7,4 (m, 6H); 6,98 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,24 (brt, $J = 6,1$ Hz, 1H); 4,7 - 4,8 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,4 - 4,5 (m, 1H); 4,20 (s, 2H); 4,02 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 3,6 - 3,8 (m, 6H); 3,4 - 3,5 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); y 1,8 - 1,9 (m, 4H).

Ejemplo 4

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

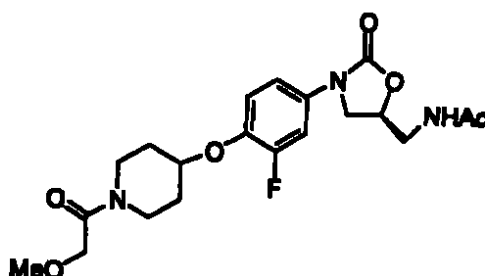


Compuesto 4

A una solución de 540 mg (1,08 mmol) de Compuesto 3 en 50 ml de MeOH se agregó 503 mg de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (2 % a 10 % MeOH en CH₂Cl₂) logró (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetamida)piperidinil-4-oxil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetilo como una espuma blanca higroscópica (93 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,49 (dd, J = 12,9 y 2,6 Hz, 1H); 7,09 (dd, J = 8,9 y 1,6 Hz, 1H); 7,00 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 6,18 (brt, J = 6,1 Hz, 1H); 4,7 - 4,8 (m, 1H); 4,51 (q, J = 4,6 Hz, 1H); 4,19 (s, 2H); 4,02 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 3,5 - 3,8 (m, 7H); 3,20 (dt, J = 13,7 y 5,2 Hz, 1H); 2,03 (s, 3H); y 1,90 (m, 4H).

Ejemplo 5

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(metoxiacetil)piperidinil-4-oxil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

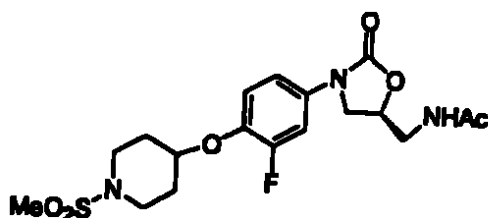


Compuesto 5

A una solución de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (0,756 mmol) en 30 ml de EtOAc se agregó 1,0 ml (7,17 mmol) de NEt_3 y metoxiacetildoruro (0,875 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2,5 h, se volcó en 50 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar la amida impura. La cromatografía en gel de sílice (2,5 a 10 % MeOH en CH_2Cl_2) logró 101 mg (32 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metoxiacetil)piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, como una espuma beige. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 12,9$ y $2,5$ Hz, 1H); 7,10 (m, 7H); 7,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,00 (brt, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 4,03 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H); 3,5 - 3,8 (m, 6H); 3,44 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); y 1,7 - 1,9 (m, 4H).

Ejemplo 6

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(metanosulfonil)piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-ox -5-oxazolidinil]metil]acetamida

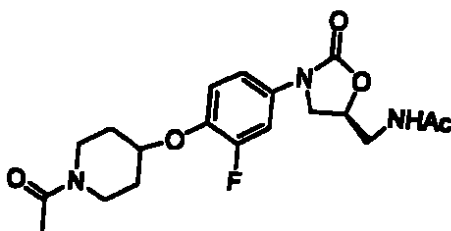


Compuesto 6

A una solución de 115 mg (0,33 mmol) de Compuesto 2 en 5 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,05 ml (0,36 mmol) de NEt_3 y 0,03 ml (0,39 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se agitó a ta durante 22 horas, se volcó en 50 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar la sulfonamida impura. La sulfonamida se purificó disolviendo en EtOAc, lavando con NaHCO_3 sat, secando sobre MgSO_4 y remoción del solvente bajo presión reducida, para dar (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metanosulfonyl)piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 123 - 125°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 430.

Ejemplo 7

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetil)piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

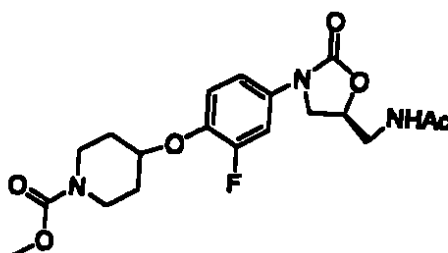


Compuesto 7

A una solución de 155 mg (0,44 mmol) de Compuesto 2 en 30 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,10 ml (0,72 mmol) de NEt_3 y 0,05 ml (0,70 mmol) de cloruro de acetilo. La reacción se agitó a ta durante 18 horas, se volcó en 50 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar la amida impura. La amida se purificó disolviendo en EtOAc, lavando con NaHCO_3 sat, secando sobre MgSO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(acetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 12,9$ y $2,2$ Hz, 1H); 7,06 (m, 2H); 6,97 (brt, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,03 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 3,6 - 3,8 (m, 6H); 3,52 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); y 1,88 (m, 4H).

Ejemplo 8

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(metoxycarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



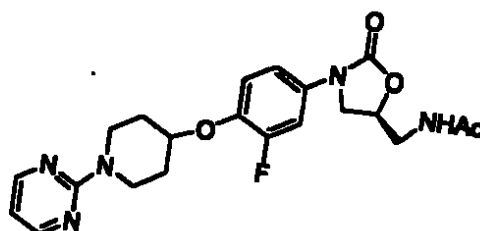
Compuesto 8

A una solución de 201 mg (0,57 mmol) de Compuesto 2 en 50 ml de EtOAc se agregó 0,15 ml de NEt_3 y 0,10 ml de metilcloroformiato. La reacción se agitó a ta durante 20 horas, se volcó en 50 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron

y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 167 mg (72 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,47 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,03 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,02 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,6 - 3,7 (m, 5H); 3,41 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,89 (m, 2H); y 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 9

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(2-pirimidinil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

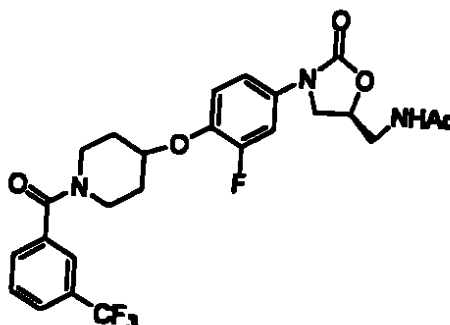


Compuesto 9

A una solución de 176 mg (0,50 mmol) de Compuesto 2 en 7,5 ml de EtOH se agregó 0,23 ml de NEt_3 y 61 mg (0,53 mmol) de 2-cloropirimidina, y la reacción se calentó a reflujo durante 21 horas. Después de enfriar, la reacción se volcó en 50 ml de NaHCO sat, y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 174 mg (81 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-pirimidinil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 121 - 123°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 430.

Ejemplo 10

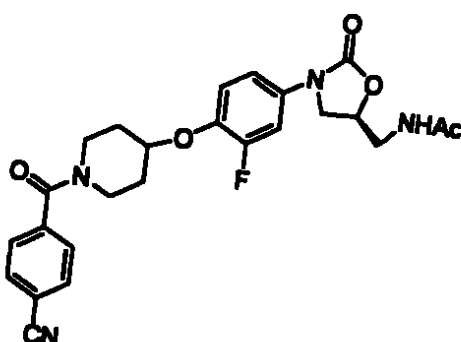
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(3-trifluorometilbenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

**Compuesto 10**

A una solución de 101 mg (0,29 mmol) de Compuesto 2 en 10 ml de CH_2Cl_2 se agregó 260 mg de AMBERLYST 21 Basic Resin y 1,0 ml (6,6 mmol) de cloruro de 3-trifluorometilbenzolo, y la reacción se sacudió durante 3,5 horas a ta. Luego se agregó 2,4 g de P-trisamina, y la reacción se sacudió durante la noche. La reacción se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 sat., se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar la amida cruda. La amida se trituró con hexanos 3 veces, para lograr 100 mg (67 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-trifluorometilbenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un polvo blanco; p. f. 150 - 152°C, EM (Cl) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 524.

Ejemplo 11

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(4-clanobenzol)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

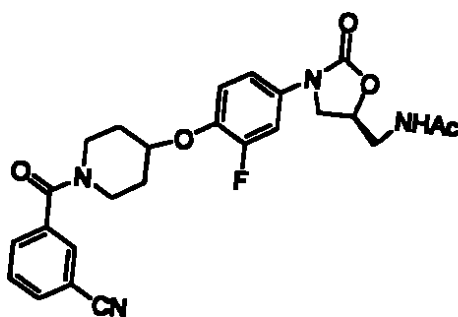


Compuesto 11

A una solución de 51 mg (0,15 mmol) de Compuesto 2 en 7,5 ml de CH_2Cl_2 se agregó 207 mg de AMBERLYST 21 Basic Resin y 116 mg (0,70 mmol) de cloruro de 4-cianobenzoylo, y la reacción se sacudió durante 18 horas a ta. Luego se agregó 250 mg de P-trisamina, y la reacción se sacudió durante 20 h. La reacción se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 . El solvente orgánico se eliminó por evaporación giratoria, para dar 63 mg (91 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(4-cianobenzoyl)piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 75 - 78°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 481.

Ejemplo 12

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(3-cianobenzoyl)piperidin-4-yl}oxy]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

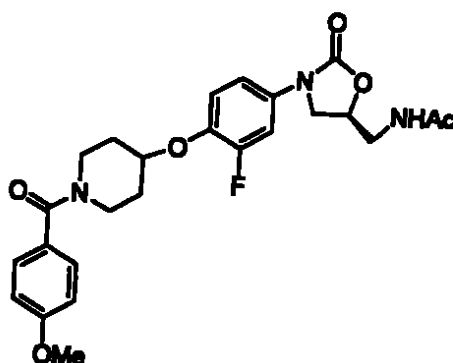


Compuesto 12

A una solución de 75 mg (0,21 mmol) de Compuesto 2 en 7,5 ml de CH_2Cl_2 se agregó 200 mg de AMBERLYST 21 Basic Resin y 128 mg (0,77 mmol) de cloruro de 3-cianobenzilo, y la reacción se sacudió durante 18 horas a ta. Luego se agregó 300 mg de P-trisamina, y la reacción se sacudió durante 20 h. La reacción se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 . El solvente orgánico se eliminó por evaporación giratoria, para dar 103 mg (100 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-cianobenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 82 - 85°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 481.

Ejemplo 13

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(4-metoxibenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



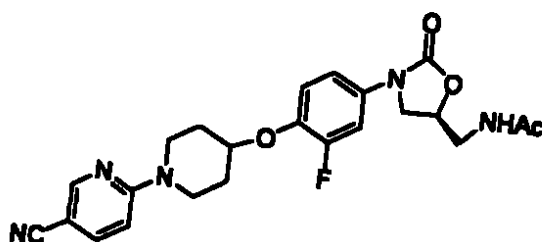
Compuesto 13

A una solución de 133 mg (0,29 mmol) de Compuesto 2 en 10 ml de CH_2Cl_2 se agregó 350 mg de AMBERLYST 21 Basic Resin y 255 mg (1,49 mmol) de cloruro de *p*-anisilo, y la reacción se sacudió durante 3 horas a ta. Luego se agregó 1,0 g de P-trisamina, y la reacción se sacudió durante 48 h. La reacción se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 . El solvente orgánico se eliminó por evaporación giratoria, para dar (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(4-metoxibenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un vidrio amarillo; ^1H RMN

(CDCl₃) δ 7,50 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,90 (m, 2H); 6,02 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,6 - 3,9 (m, 7H); 2,06 (s, 3H); y 1,95 (m, 4H).

Ejemplo 14

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(5-ciano-2-piridil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

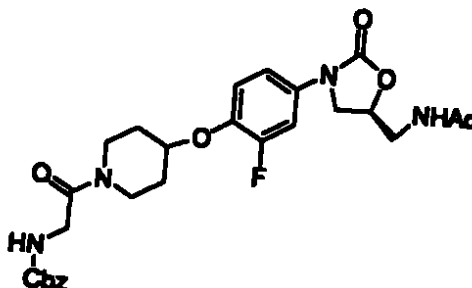


Compuesto 14

A una solución de 170 mg (0,48 mmol) de Compuesto 2 en 15 ml de EtOH se agregó 0,15 ml de NEt₃ y 80 mg (0,58 mmol) de 2-cloropiridina-5-carbonitrilo, y la reacción se calentó a 80°C durante 72 horas. Después de enfriar, la reacción se volcó en 50 ml de H₂O, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo. La cromatografía en gel de sílice (1 % MeOH en EtOAc) produjo 160 mg (73 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(5-ciano-2-piridil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, como un sólido amarillo; p. f. 78 - 84°C, EM (CI) [M + H]⁺ 454.

Ejemplo 15

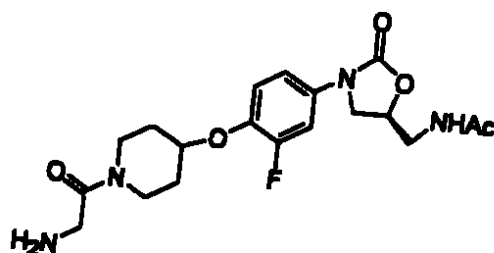
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -fenilmetoxycarbonilaminoacetil)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

**Compuesto 15**

A una solución de 266 mg (0,76 mmol) de Compuesto 2 en 15 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,2 ml de NEt_3 y 188 mg (0,89 mmol) de fluoruro de ácido de fenilmetoxycarbonilglicina, y la reacción se agitó a ta durante 1,5 horas. Después la reacción se volcó en 50 ml de NaHCO sat, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para lograr 375 mg (91 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -fenilmetoxycarbonilaminoacetil)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida cruda. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,50 (m, 1H); 7,39 (m, 5H); 7,11 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,24 (m, 2H); 5,87 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,75 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,06 (m, 3H); 3,6 - 3,8 (m, 6H); 3,37 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); y 1,90 (m, 4H).

Ejemplo 16

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -aminoacetil)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

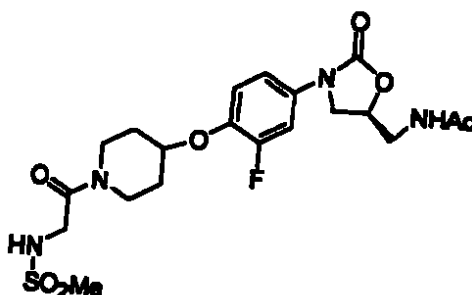


Compuesto 16

Una solución de 340 mg (0,62 mmol) de Compuesto 15 en 30 ml de EtOH se trató con 36 mg de Pd/C al 10 %, seguido de hidrogenación a 50 psi (0,3 MPa) durante la noche. La suspensión se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para lograr amina cruda. La trituración del sólido crudo con CHCl_3 produjo (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -aminoacetyl)piperidin-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 142 - 146°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.

Ejemplo 17

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -metilsulfonilaminoacetyl)piperidin-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



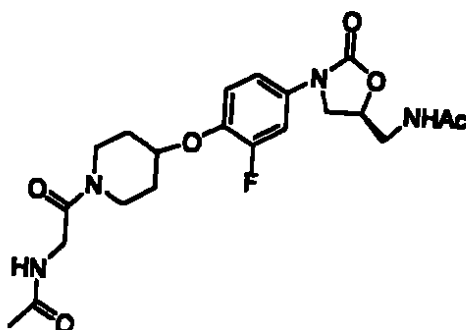
Compuesto 17

A una solución de 750 mg (4,28 mmol) de Boc-glicina en 25 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,6 ml de DAST, y la reacción se agitó a ta durante 20 min. Después la reacción se lavó con H_2O fría, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el

solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar un sólido marrón. A una solución de este fluoruro ácido en 40 ml de CH_2Cl_2 se agregó 327 mg (0,70 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 y 0,23 ml de NEt_3 , y la reacción se agitó a ta durante 16 horas. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar 388 mg de la amida como una espuma beige. A una solución de 0,70 mmol de esta amida se agregó 0,55 ml de ácido trifluoroacético, y la reacción se agitó a ta durante 20 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, para dar un aceite marrón. A esta sal de TFA en 30 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,23 ml de NEt_3 y 0,07 ml (0,90 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la reacción se agitó a ta durante 18 horas. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar la sulfonamida cruda. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5 % MeOH en CH_2Cl_2) produjo 109 mg (32 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -metilsulfonilaminoacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, como una espuma blanca; p. f. 78 - 82°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 487.

Ejemplo 18

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -N-acetilaminoacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

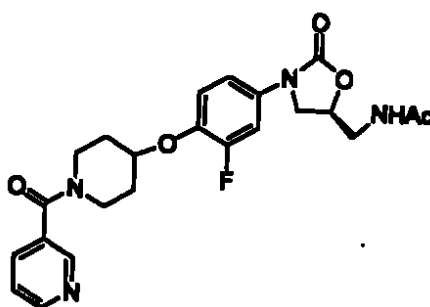


Compuesto 18

A una solución de 74 mg (0,63 mmol) de N-acetilglicina en 10 ml de CH_2Cl_2 se agregó 125 mg (0,65 mmol) de EDCI, y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Después se agregó una solución de 304 mg (0,65 mmol) de sal de TFA del Ejemplo 2 y 0,15 ml (1,07 mmol) de NEt_3 en 10 ml CH_2Cl_2 , y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se volcó en 10 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo como un aceite amarillo. Lar cromatografía en gel de sílica (5 % MeOH en CH_2Cl_2) produjo 161 mg de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -N-acetilaminoacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 66 - 68°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 451.

Ejemplo 19

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(3-piridolil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



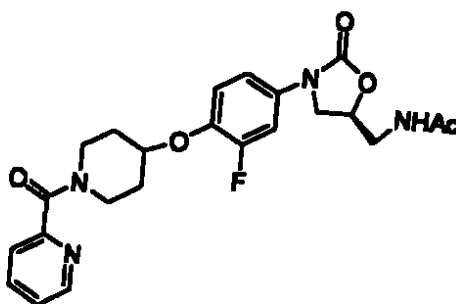
Compuesto 19

A una solución de 257 mg (0,55 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,4 ml (2,86 mmol) de NEt_3 y 105 mg (0,59 mmol) de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo, y la reacción se agitó a ta durante 20 h. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron

y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 161 mg (64 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-piridoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 49 - 53°C, EM (Cl) $[M + H]^+$ 457.

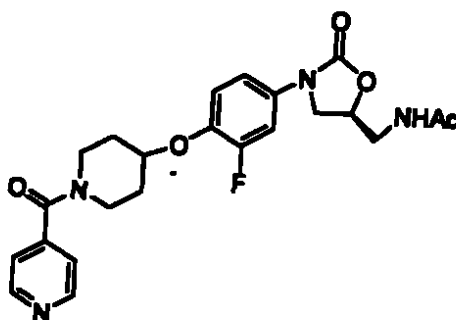
Ejemplo 20

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(2-piridoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



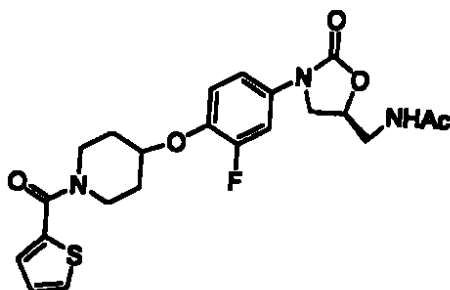
Compuesto 20

A una solución de 281 mg (0,60 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 50 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,3 ml de NEt_3 y 110 mg (0,62 mmol) de clorhidrato de cloruro de 2-carbonilo, y la reacción se agitó a ta durante 72 h. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 190 mg (69 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-piridoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 55 - 58°C, EM (Cl) $[M + H]^+$ 457.

Ejemplo 21**(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(4-piridil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida****Compuesto 21**

A una solución de 285 mg (0,61 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 25 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,5 ml de NEt_3 y 123 mg (0,69 mmol) de clorhidrato de cloruro de isonicotinilo, y la reacción se agitó a ta durante 20 h. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 29 mg (10 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(4-piridil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,73 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,06 (m, 2H); 6,08 (brt, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,6 - 3,8 (m, 4H); 3,34 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); y 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 22**(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(2-tienilcarbonyl)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida**

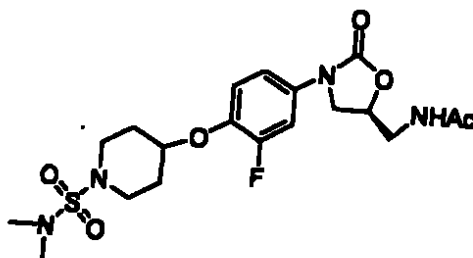


Compuesto 22

A una solución de 251 mg (0,55 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 25 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,2 ml de NEt_3 y 0,07 ml (0,65 mmol) de cloruro de 2-tiofenocarbonilo, y la reacción se agitó a ta durante 72 h. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo. El material crudo se disolvió en 50 ml de CH_2Cl_2 , se agregó resina P-trisamina y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-tienilcarbonyl)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 48 - 51°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 462.

Ejemplo 23

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(dimetilsulfamoilo)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

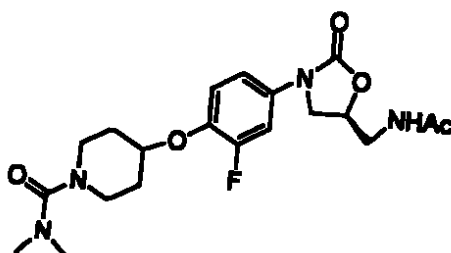


Compuesto 23

A una solución de 179 mg (0,38 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,12 ml de NEt_3 y 0,05 ml (0,47 mmol) de cloruro de dimetilsulfamóilo, y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo. El material crudo se cristalizó a partir de CH_2Cl_2 / Et_2O tibio, para dar (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(N-(dimetilsulfamóilo)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. 132 - 134°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 459.

Ejemplo 24

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(dimetilcarbamoil)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

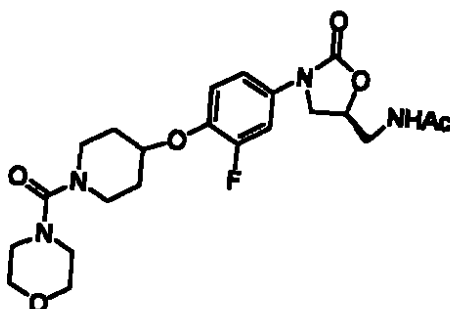


Compuesto 24

A una solución de 229 mg (0,49 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,15 ml (1,08 mmol) de NEt_3 y 0,06 ml (0,65 mmol) de cloruro de dimetilcarbamoilo, y la reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo. El aceite crudo se cristalizó a partir de CH_2Cl_2 / Et_2O tibio, para dar 175 mg (85 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(dimetilcarbamoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. 129 - 131°C, EM (Cl) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 423.

Ejemplo 25

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(4-morfolinocarbamoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



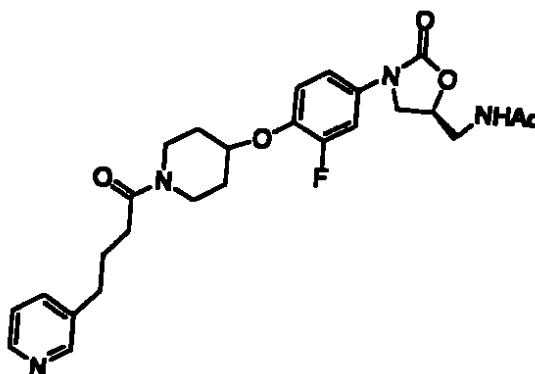
Compuesto 25

A una solución de 205 mg (0,44 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 25 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,13 ml de NEt_3 y 0,06 ml (0,51 mmol) de cloruro de 4-morfolinacarbonilo, y la reacción se agitó durante 4 h. La reacción se volcó en 50 ml de NaHCO_3 sat., y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por

evaporación giratoria, para dar el producto crudo. El producto crudo se trituró con Et₂O y hexanos, para dar 198 mg (97 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(4-morfolinocarbamoyl)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. 167 - 170°C, EM (Cl) [M + H]⁺ 465.

Ejemplo 26

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(4-piridin-3-il-butiril)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 26

4-Piridin-3-il-butironitrolo:

A una solución de 0,66 ml (5,11 mmol) de 3-piridina propanol en 5 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se agregó 0,62 ml (7,67 mmol) de piridina y 0,47 ml (6,14 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la reacción se agitó durante 4 h. La solución se concentró bajo presión reducida, y el mesilato crudo se disolvió en 10 ml de DMF. A esta solución se agregó 902 mg (18,41 mmol) de cianuro de sodio, y la reacción se agitó a 60°C durante 3 días. Luego la solución se enfrió, se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó bajo presión

reducida, para dar un aceite rojo oscuro. El nitrilo crudo se purificó disolviendo en EtOAc, lavando con H₂O, concentrando y filtrando a través de un tapón de gel de sílice (5 % MeOH en CH₂Cl₂), para dar 425 mg (57 %) del nitrilo.

Acido 4-piridin-4-il-butírico:

Una solución de 425 mg (2,91 mmol) de 4-piridin-3-il-butironitrilo en 15 ml de HCl conc. se reflujo durante 8 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOH. Con la adición de acetona y enfriamiento se precipitó un sólido marrón oscuro. El filtrado se concentró y se trituró con acetona fría, para recolectar un total de 334 mg (69 %) del ácido carboxílico.

Cloruro de 4-piridin-3-il-butirilo:

A una solución de 247 mg (1,49 mmol) de ácido 4-piridin-3-il-butírico en 10 ml de CH₂Cl₂ se agregó una gota de DMF y 2,3 ml (4,56 mmol) de cloruro de oxalilo, y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el material se usó crudo en el siguiente procedimiento.

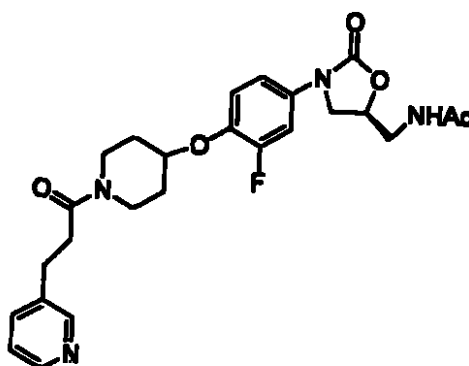
(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(4-piridin-3-il-butiril)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (Compuesto 26):

A una solución de 597 mg (1,29 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 20 ml de CH₂Cl₂ se agregó 0,54 ml (3,86 mmol) de NEt₃ a 0°C, y la reacción se agitó durante 30 min, entibiando hasta ta. Luego la solución se enfrió a 0°C, se agregó una solución del cloruro ácido previo en 20 ml de CH₂Cl₂, y la reacción se dejó entibiar hasta ta. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 30 ml), se lavó con H₂O (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo como una espuma color tostado. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) produjo 152 mg (24 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(4-piridin-3-il-

butiril)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma blanquecina; p. f. 42 - 45°C, EM (Cl) $[M + H]^+$ 499.

Ejemplo 27

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(3-piridin-3-il-propionil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 27

3-Piridina propionil cloruro:

A una solución de 300 mg (1,99 mmol) de ácido 3-piridina propiónico en 10 ml de CH_2Cl_2 se agregó una gota de DMF y 2,3 ml (4,56 mmol) de cloruro de oxalilo, y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el material se usó crudo en el siguiente procedimiento.

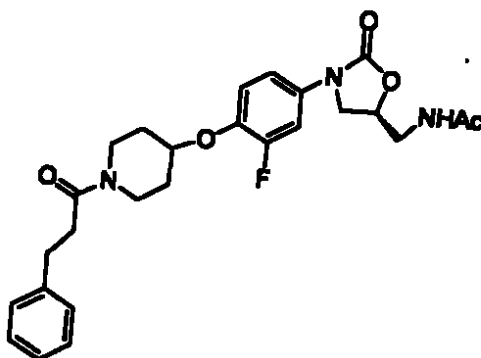
(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-piridin-3-il-propionil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (Compuesto 27):

A una solución de 917 mg (1,97 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,75 ml (5,41 mmol) de NEt_3 a 0°C, y la reacción se agitó durante 30 min, entibiando hasta ta. Luego la solución se enfrió a 0°C, se agregó una solución del cloruro ácido previo en 20 ml de CH_2Cl_2 , junto con un

equivalente adicional de NEt_3 , y la reacción se dejó entibiar hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 30 ml), se lavó con H_2O (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo como un aceite color anaranjado oscuro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH y 1 % NEt_3 en EtOAc) produjo 110 mg de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-piridin-3-il-propionil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma; p. f. 45 - 47°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 485.

Ejemplo 28

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-fenil-propionil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



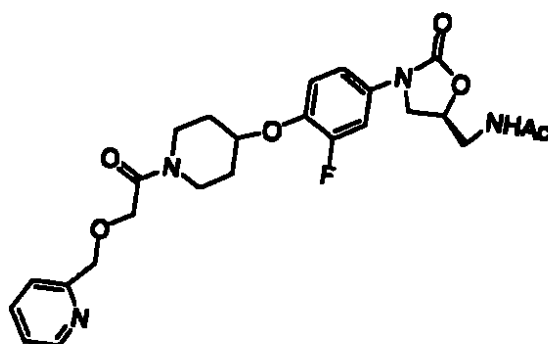
Compuesto 28

A una solución de 133 mg (0,27 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,07 ml (0,53 mmol) de NEt_3 y 0,04 ml (0,29 mmol) de cloruro de hidrocinaomóilo, y la reacción se dejó entibiar hasta ta y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 30 ml), se lavó con H_2O (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó

por evaporación giratoria, para dar el producto crudo como un aceite incoloro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) produjo un vidrio transparente. Este material se trituro con EtOAc y hexanos, para dar (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-fenil-propionil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; EM (CI) $[M + H]^+$ 484.

Ejemplo 29

(S)-N-[[3-[4-{N-(Piridin-2-ilmetoxilacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 29

Ester *t*-butílico de ácido (piridin-2-il-metoxi)-acético:

A una solución de 0,5 ml (5,18 mmol) de 2-piridilmetanol en 20 ml de THF a 0°C se agregó 270 mg (6,75 mmol) de NaH, y la reacción se agitó durante 0,25 h. Luego se agregó 0,82 ml de *t*-butilbromoacetato, y la reacción se entibió a ta y se agitó durante 12 días. La reacción se volcó en 100 ml de H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar 1,16 g (61 %) como un aceite marrón.

Ácido (piridin-2-il-metoxi)-acético:

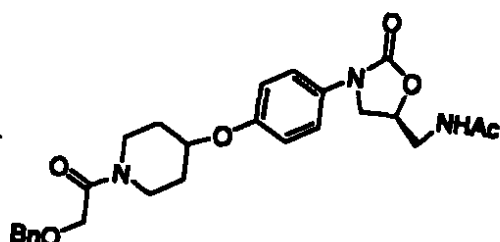
Una solución de 706 mg (3,16 mmol) de éster *t*-butilico de ácido (piridin-3-il-metoxi)-acético y 1,5 ml de TFA en 25 ml de cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporaron los volátiles para lograr ácido crudo.

(S)-N-[[3-[4-{N-(Piridin-2-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (Compuesto 29):

A 460 mg (1,63 mmol) de ácido (piridin-2-il-metoxi)acético en 100 ml de CH_2Cl_2 se agregó 405 mg (2,11 mmol) de EDCI, 634 mg (1,36 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 1 y 4,5 ml (32,2 mmol) de NEt_3 . La reacción se agitó a ta durante 5 días. Luego la mezcla se volcó en 125 ml de H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5 % MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 403 mg (59 %) de (S)-N-[[3-[4-{N-(piridin-2-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un semisólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,54 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,23 (m, 1H); 7,09 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,10 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,71 (s, 2H); 4,48 (m, 1H); 4,32 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,6 - 3,8 (m, 6H); 3,45 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); y 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 30

(S)-N-[[3-[4-{N-(Bencilloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 30

1-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-nitrobenceno:

A una solución de 10,0 g (49,68 mmol) de N-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinol del Ejemplo 1 en 125 ml de THF seco a 0°C, se agregó por goteo 74 ml (74,53 mmol) de 1 M KO^tBu. Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, se agregó 5,27 ml (49,68 mmol) de *p*-fluoronitrobenceno, y la reacción se entibió a ta y se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y la reacción se diluyó con 800 ml de H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 500 ml) y se eliminó un sólido marrón por filtración. Las capas acuosas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar un sólido anaranjado. La purificación por cromatografía en gel de sílice (3 : 1 hexano : EtOAc) produjo 6,98 g (44 %) de 1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-nitrobenceno como un sólido amarillo pálido. Se extrajo un adicional de 3,20 g de producto, a partir del sólido marrón; EM (Cl) [M + N]⁺ 345.

1-[4-(N-*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-aminobenceno:

A 6,97 g (21,62 mmol) de 1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-nitrobenceno en 250 ml de MeOH, se agregó 6,81 g (108,1 mmol) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a 50°C bajo N₂ durante 5 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite,

y el filtrado se evaporó para lograr anilina cruda como un aceite anaranjado. El material se usó sin otra purificación en el siguiente paso.

1-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}-4-(fenilmetoxycarbonilamino)benceno:

A 6,32 g (21,62 mmol) de 1-[4-(*N*-*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi]-4-aminobenceno en 300 ml de 2 : 1 acetona : H₂O, a 0°C, se agregó 4,50 g (52,97 mmol) de NaHCO₃ y 3,30 ml (23,13 mmol) de bencilcloroformiato. La reacción se dejó entibiar hasta ta, y se agitó durante la noche. Luego se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con 200 ml de H₂O y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 8,62 g (93 %) de 4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}-1-(fenilmetoxycarbonilamino)benceno como un sólido rosa; p. f. 107 - 108°C, EM (Cl) [M + Na]⁺ 449.

(R)-[3-[4-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol:

A 8,23 g (19,31 mmol) de 4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}-1-(fenilmetoxycarbonilamino)benceno en 300 ml de THF seco, a -78°C, se agregó 10,8 ml (27,03 mmol) de 2,5 M *n*-BuLi, y la reacción se agitó durante 1 h. Luego se agregó 3,84 ml (27,03 mmol) de (R)-glicidil butirato por medio de una jeringa, y la reacción se entibió hasta ta y se agitó durante 3 días. Luego se agregó un adicional de 2 ml de 2,5 M *n*-BuLi, y la reacción se agitó durante otro día. La reacción se volcó cuidadosamente en 150 ml de NH₄Cl sat. (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc) proporcionó 4,34 g (57 %) de (R)-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol como un sólido amarillo; p. f. 110 - 112°C, EM (Cl) [M + Na]⁺ 415.

(R)-[3-[4-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato:

A 4,23 g (10,79 mmol) de (R)-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol en 75 ml de CH₂Cl₂ a 0°C, se agregó 3,0 ml (21,58 mmol) de NEt₃ y 1,2 ml (15,11 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se dejó entibiar hasta ta durante una hora, y se lavó con H₂O (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para producir 5,0 g (99 %) de (S)-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato, como una espuma blanca.

(R)-[3-[4-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida:

A una solución de 5,0 g (10,63 mmol) de (R)-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato en 100 ml de DMF, se agregó 2,63 g (40,38 mmol) de azida sódica, y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. Luego la reacción se volcó en 200 ml H₂O, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para producir 4,4 g (99 %) de (R)-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida como un aceite amarillo; EM (CI) [M + Na]⁺ 440.

(S)-N-[3-[4-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida:

Una solución de 4,48 g (10,73 mmol) de (R)-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida en 30 ml de EtOAc se trató con una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, seguido de hidrogenación a 50 psi (0,3 MPa) durante 20 horas. A esta mezcla a 0°C se agregó 1,1 ml (12,88 mmol) de piridina y 3,2 ml (34,34 mmol) de anhídrido acético. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, luego se entibió hasta ta

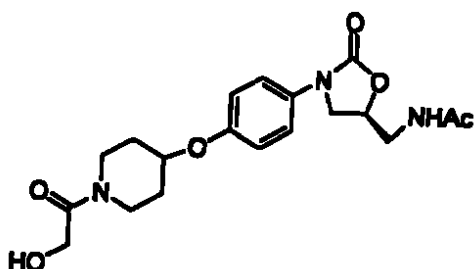
durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el sólido amarillo se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O (3 x 100 ml). Se eliminó un sólido blanco por filtración. Las capas orgánicas se concentraron a un aceite anaranjado, y se trituró usando EtOAc y hexanos, para producir un sólido blanco. Los sólidos blancos se combinaron para rendir 1,48 g (31 %) de (S)-N-[[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida; p. f. 185 - 186°C, EM (CI) [M + H]⁺ 456.

(S)-N-[[3-[4-{Piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida:

A una solución de 1,48 g (3,41 mmol) del Boc-carbamato ((S)-N-[[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida) previo, en 225 ml de CH₂Cl₂ se agregó 2,6 ml (34,14 mmol) de ácido trifluoroacético, y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, para producir 980 mg (86 %) de (S)-N-[[3-[4-{piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un aceite amarillo.

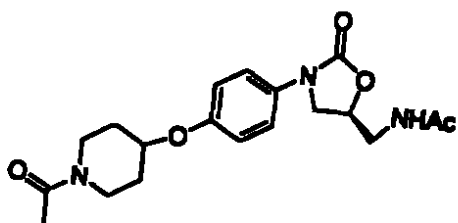
(S)-N-[[3-[4-{N-(Benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida:

A una suspensión de 160 mg (0,48 mmol) de (S)-N-[[3-[4-{piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 20 ml de CH₂Cl₂ se agregó 0,13 ml (0,96 mmol) de NEt₃ y 0,08 ml (0,53 mmol) de cloruro de benciloxiacetilo. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se volcó en 75 ml de H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) logró (S)-N-[[3-[4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma blanca; p. f. 53 - 55°C; EM (CI) [M + H]⁺ 482.

Ejemplo 31**(S)-N-[[3-[4-{N-(α -Hidroxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida****Compuesto 31**

A una solución de 103 mg (0,21 mmol) de Compuesto 3 en 10 ml de MeOH se agregó 67 mg (1,07 mmol) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a 50°C durante 3 días. Luego la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se eluyó con EtOAc y MeOH, y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para producir 56 mg (66 %) de (S)-N-[[3-[4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma blanca; EM (Cl) $[M + H]^+$ 392.

Ejemplo 32**(S)-N-[[3-[4-{N-(Acetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida**

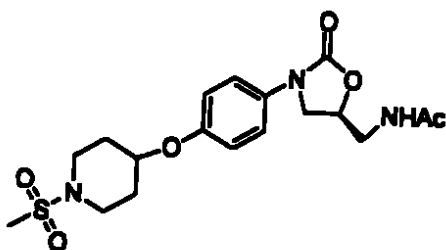


Compuesto 32

A una solución de 240 mg (0,72 mmol) de (S)-N-[[3-[4-{piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,45 ml (3,24 mmol) de NEt_3 y 0,08 ml (1,08 mmol) de cloruro de acetilo, y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo como un aceite oro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) produjo 130 mg (50 %) de (S)-N-[[3-[4-{N-(acetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un aceite incoloro; EM (CI) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 398.

Ejemplo 33

(S)-N-[[3-[4-{N-(Metanosulfonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

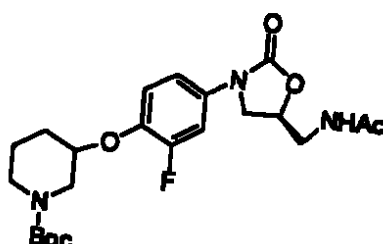


Compuesto 33

A una solución de 50 mg (0,15 mmol) de (S)-N-[[3-[4-{piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 20 ml de CH₂Cl₂ se agregó 0,04 ml (0,30 mmol) de NEt₃ y 0,02 ml (0,21 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar el producto crudo como un aceite oro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) produjo 40 mg (84 %) de (S)-N-[[3-[4-{N-(metanosulfonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; EM (CI) [M + Na]⁺ 434.

Ejemplo 34

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 34

N-(*t*-Butoxicarbonil)-3-piperidinol:

Una solución de 10,0 g (72,67 mmol) de 3-hidroxipiperidina en 100 ml de THF seco a 0°C se agregó 10,1 ml (72,67 mmol) de NEt₃ y 15,86 g (72,67 mmol) de di-*t*-butilcarbonato en 100 ml de THF, y la reacción se dejó entibiar hasta ta y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 300 ml de CH₂Cl₂ y la solución se extrajo con H₂O (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó en forma giratoria, para

rendir 12,66 g (87 %) de N-(*t*-butoxicarbonil)-3-piperidinol como un aceite, el cual se solidificó lentamente hasta un sólido blanco.

1-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno:

A una solución de 5,0 g (24,84 mmol) de N-(*t*-butoxicarbonil)-3-piperidinol en 75 ml de THF seco a 0°C se agregó por goteo 37 ml (37,26 mmol) de 1 M KO^tBu. Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, se agregó 2,8 ml (24,84 mmol) de 3,4-difluoronitrobenceno, y la reacción se entibió a ta y se agitó durante 0,5 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 400 ml de H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). Las capas acuosas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La purificación por cromatografía en gel de sílice (3:1 hexanos : EtOAc) produjo 5,94 g (70 %) de 1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno; EM (Cl) [M + Na]⁺ 363.

1-[4-(N-*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno:

A 5,94 g (17,40 mmol) de 1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno en 200 ml de MeOH, se agregó 5,49 g (87,02 mmol) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a 50°C bajo N₂ durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se evaporó para lograr anilina cruda, como un aceite anaranjado. El producto se disolvió en 150 ml EtOAc y se lavó con H₂O (2 x 100), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar 4,98 g (92 %) como un aceite amarillo claro. El material se usó sin otra purificación en el próximo paso.

2-Fluoro-1-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi]-4-(fenilmetoxicarbonilamino)benceno:

A 4,98 g (16,08 mmol) de 1-[4-(N-*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno en 300 ml 2:1 acetona : H₂O a 0°C, se agregó 3,31 g (39,40

mmol) NaHCO_3 y 2,46 ml (17,20 mmol) de bencilcloroformiato. Después de agitar a ta durante la noche, se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con 200 ml H_2O y se extrajo con Et_2O (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía de gel de sílice (2 : 3 EtOAc : Hexanos) logró 5,30 g (75 %) de 3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}-1-(fenilmetoxicarbonilamino)benceno, como un sólido blanco; p. f. 109 - 110°C, EM (Cl) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 467.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol:

A 3,27 g (7,36 mmol) de 2-fluoro-1-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}-4-(fenilmetoxicarbonilamino)benceno en 150 ml de THF seco a -78°C, se agregaron 4,1 ml (10,31 mmol) de 2,5 M *n*-BuLi, y la reacción se agitó durante 1 h. Luego se agregó 1,5 ml (10,31 mmol) de (R)-glicidil butirato por medio de una jeringa, y la reacción se entibió hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se volcó cuidadosamente en 100 ml NH_4Cl (ac.) sat., y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía de gel de sílice (EtOAc) proporcionó 2,99 g (98 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol como una espuma blanca; p. f. 48 - 50°C.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato:

A 1,32 g (3,22 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol en 50 ml CH_2Cl_2 a 0°C, se agregó 0,90 ml (6,44 mmol) NEt_3 y 0,35 ml (4,51 mmol) cloruro de metanosulfonilo. La reacción se dejó entibiar hasta ta durante 1 hora, y luego se lavó con H_2O (2 x 30 ml), se

secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para producir 1,50 g (95 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato como una espuma amarilla.

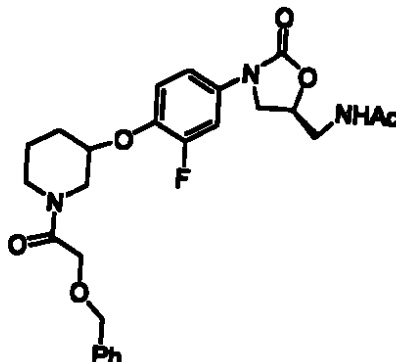
(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida:

A una solución de 1,50 g (3,07 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato en 60 ml de DMF se agregó 758 mg (11,66 mmol) de azida sódica, y la reacción se calentó a 75°C durante la noche. Luego la reacción se volcó en 100 ml H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 200 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida como una espuma.

(S)-N-[3-[3-Fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida:

Una solución de 1,34 g (3,07 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida en 30 ml de EtOAc, se trató con una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, seguido de hidrogenación a 50 psi (0,3 MPa) durante 20 horas. A esta mezcla a 0°C se agregó 0,3 ml (3,68 mmol) de piridina y 0,93 ml (9,82 mmol) de anhídrido acético. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, luego se entibió hasta ta durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) produjo (S)-N-[3-[4-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. 60 - 63°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 474.

Ejemplo 35

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

Compuesto 35

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida:

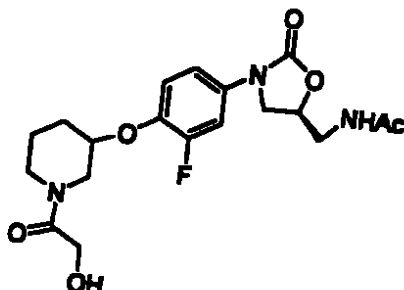
A una solución de 589 mg (1,31 mmol) de Compuesto 34 en 13 ml de CH_2Cl_2 se agregó 1,0 ml (13,1 mmol) de ácido trifluoroacético, y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para producir (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida:

A una suspensión de 303 mg (0,65 mmol) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 50 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,27 ml (1,96 mmol) de NEt_3 y 0,11 ml (0,72 mmol) de cloruro de benciloxiacetilo. Después de agitar durante 1 h, la reacción se volcó en 75 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, para producir (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma; EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 500.

Ejemplo 36

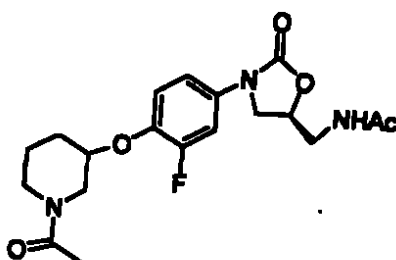
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-3-oxil}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

**Compuesto 36**

A una solución de 301 mg (0,60 mmol) de Compuesto 35 en 10 ml de MeOH se agregó 190 mg de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) logró 231 mg (82 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-3-oxil}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma amarilla; EM (CI) $[M + H]^+$ 410.

Ejemplo 37

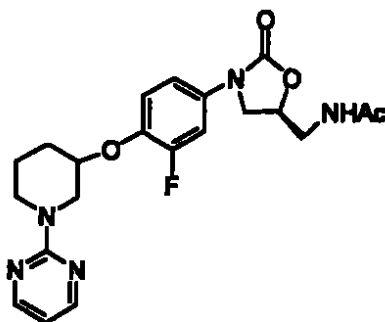
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetil)piperidinil-3-oxil}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

**Compuesto 37**

A una solución de 100 mg (0,28 mmol) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(piperidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 10 ml de CH_2Cl_2 se agregó 0,12 ml (0,85 mmol) de NEt_3 y 0,03 ml (0,43 mmol) de cloruro de acetilo. La reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó bajo evaporación giratoria, para producir la amida impura. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) y la trituración del aceite resultante con EtOAc y hexanos produjo (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(N-(acetil)piperidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, como un sólido.

Ejemplo 38

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(N-(2-pirimidinil)piperidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



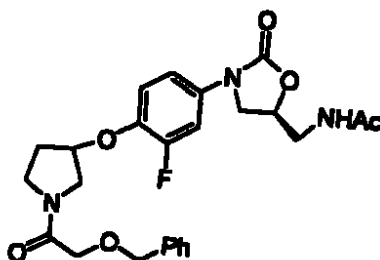
Compuesto 38

A una solución de 151 mg (0,33 mmol) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(piperidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 4 ml de EtOH se agregó 0,11 ml (0,82 mmol) de NEt_3 y 39 mg (0,34 mmol) de 2-cloropirimidina, y la reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió, se volcó en 15 ml de NaHCO_3 (sat.), se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para rendir un aceite anaranjado. El aceite crudo se trituró con EtOAc y Et_2O , para dar

25 mg (23 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-pirimidinil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, como un sólido color naranja pálido; p. f. 130 - 131 °C, EM (CI) $[M + H]^+$ 429.

Ejemplo 39

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 39

N-(Benciloxiacetil)-3-pirrolidinol:

Una solución de 4,4 ml (52,93 mmol) de 3-pirrolidinol en 250 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se agregó 8,4 ml (60,26 mmol) de NEt_3 y 8,2 ml (51,97 mmol) de cloruro de benciloxiacetil. La reacción se agitó durante 3,5 h y luego se volcó en 400 ml H_2O . La reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró por evaporación giratoria para producir 12,0 g (98 %) de N-(benciloxiacetil)-3-pirrolidinol como un aceite amarillo.

1-[N-(Benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno:

A una solución de 2,03 g (8,63 mmol) de N-(benciloxiacetamida)-3-pirrolidinol en 50 ml de THF seco a 0°C se agregó por goteo 10 ml (10,0 mmol) de 1 M KOtBu . Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, se agregó 0,96 ml (8,67 mmol) de 3,4-difluoronitrobenceno, y la reacción se entibió a ta y se agitó durante la noche. La reacción se volcó en 100 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. Luego el sólido se recrystalizó a partir de EtOAc y hexanos, para lograr 2,49 g (77 %) de 1-[N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno como un sólido.

1-[4-(N-Benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno:

A 1,61 g (4,31 mmol) de 1-[N-(benciloxiacetamida)pirrolidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno en 50 ml de EtOH, se agregó 4,86 g (21,5 mmol) de SnCl₂ y la reacción se calentó a 70°C durante 2 h. La reacción se volcó en agua hielo se extrajo con EtOAc y CHCl₃ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar 880 mg (58 %) de 1-[4-(N-benciloxiacetamida)pirrolidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno como un aceite amarillo. El material se usó sin otra purificación en el próximo paso.

2-Fluoro-1-[N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]-4-

(fenilmetoxycarbonilamino)benceno:

A 466 mg (2,73 mmol) de 1-[4-(N-benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno en 75 ml 2:1 acetona : H₂O a 0°C, se agregó 527 mg (6,27 mmol) NaHCO₃ y 0,88 ml (2,56 mmol) de Cbz-Cl. La reacción se dejó entibiar hasta ta y se agitó durante la noche. Se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con 200 ml H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía de gel de sílice (EtOAc) logró 473 mg (38 %) de 3-fluoro-4-[N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]-1-(fenilmetoxycarbonilamino); EM (Cl) [M + H]⁺ 479.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-[N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi]fenil]-2-oxo-5-

oxazolidinil]metanol:

A 473 mg (0,99 mmol) de 2-fluoro-1-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}-4-(fenilmetoxicarbonilamino)benceno en 25 ml de THF seco a -78°C , se agregó 0,55 ml (1,38 mmol) de 2,5 M *n*-BuLi, y la reacción se entibió a -78°C y se agitó durante 1 h. Luego la solución se enfrió nuevamente hasta -78°C , y se agregó 0,19 ml (1,38 mmol) de (R)-glicidil butirato por medio de una jeringa, y la reacción se entibió hasta a -78°C y se agitó durante la noche. La reacción se volcó cuidadosamente en 50 ml NH_4Cl (ac.) sat., y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. La cromatografía de gel de sílice (0 % a 10 % MeOH en EtOAc) proporcionó 107 mg (25 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol como un aceite oro; EM (CI) $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 445.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato:

A 107 mg (0,24 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol en 50 ml CH_2Cl_2 a 0°C , se agregó 0,07 ml (0,48 mmol) NEt_3 y 0,03 ml (0,34 mmol) cloruro de metanosulfonilo. Después de entibiar hasta a 0°C y agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para producir (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato; EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 523.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida:

A una solución de 2,22 g (4,25 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil metanosulfonato en 40 ml de DMF se agregó 1,05 g (16,13 mmol) de azida sódica, y la reacción se

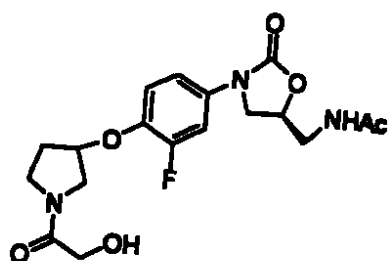
calentó a 75°C durante la noche. Luego la reacción se volcó en 20 ml H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 1,29 g (65 %) de (R)-[3-[3-fluoro-4-(N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida; EM (Cl) [M + H]⁺ 471.

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (Compuesto 39):

Una solución de 1,29 g (2,74 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-(N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida en 30 ml de MeOH, se agregó 1,38 ml (13,71 mmol) de 1,3-propanoditiol y 1,91 ml (13,71 mmol) de NEt₃, y la reacción se agitó durante la noche a ta. Luego se agregaron 0,78 ml (8,23 mmol) de anhídrido acético y 1,33 ml (16,45 mmol) de piridina, y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se filtró a través de un embudo calcinado, se enjuagó con MeOH, y se concentró bajo presión reducida. Luego el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar un aceite anaranjado. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10 % MeOH en EtOAc) produjo 1,02 g (77 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma blanca; p. f. 53 - 55°C, EM (Cl) [M + H]⁺ 486.

Ejemplo 40

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(N-(α-hidroxiacetil)pirrolidinil-3-oxi)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

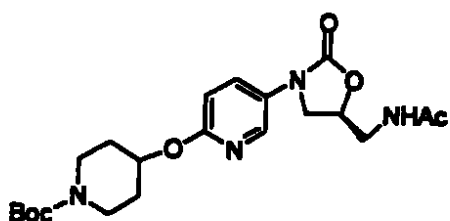


Compuesto 40

A una solución de 695 mg (1,43 mmol) de Compuesto 39 en 40 ml de MeOH se agregó 451 mg (7,17 mmol) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La trituración con EtOAc, MeOH y hexanos logró 363 mg (64 %) de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α-hidroxiacetil)pirrolidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un polvo blanco; p. f. 97 - 99°C, EM (CI) $[M + H]^+$ 396.

Ejemplo 41

(5S)-3-[6-{N-(t-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona



Compuesto 41

2-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperdin-4-oxi]-5-nitropiridina:

A una solución de 15,23 g (75,7 mmol) de N-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinol en 450 ml de THF a 0°C se agregó 126 ml (126 mmol) de KO^tBu, y la reacción se agitó durante 40 minutos. Luego se agregó 10,0 g (63 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina, y la reacción se entibió hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con Et₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para producir el producto crudo como un aceite negro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (1 : 1 EtOAc : hexanos) proporcionó el producto deseado; EM (CI) [M + H]⁺ 324.

2-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi]-5-aminopiridina:

Una solución de 280 mg (0,87 mmol) de 2-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi]-5-nitropiridina en 30 ml de EtOH se trató con una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, seguido de hidrogenación a 50 psi (0,3 MPa) durante la noche. La suspensión se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para lograr amina cruda como un sólido oscuro; EM (CI) [M + H]⁺ 294.

2-[N-(*t*-Butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi]-5-(fenilmetoxicarbonilamino)piridina:

A una solución de 5,4 g (18,4 mmol) de 2-[N-(*t*-butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi]-5-aminopiridina en 300 ml 1 : 1 THF : H₂O se agregó 7,18 g (22,1 mmol) de carbonato de cesio y 3,16 ml (22,1 mmol) de bencilcloroformiato, y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar un sólido oscuro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (4 : 1 hexanos : EtOAc) proporcionó 6,5 g (83 %) del carbamato como un sólido amarillo; EM (CI) [M + H]⁺ 428.

(R)-[3-[6-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi}piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol:

Una solución de 5,17 g (12,1 mmol) de 2-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi}-5-(fenilmetoxi carbonilamino)piridina en 250 ml de THf se enfrió hasta -78°C y se agregó 5,32 ml (13,3 mmol) de 2,5 M *n*BuLi, y la solución se agitó durante 1 h. Luego se agregó 1,89 ml (13,3 mmol) de R-glicidil butirato, y la reacción se dejó entibiar hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se templó con H₂O, se extrajo con Et₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar 4,22 g (88 %) del alcohol como un aceite marrón; EM (Cl) [M + H]⁺ 394.

(R)-[3-[4-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi}piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilmetanosulfonato:

A una solución de 4,22 g (10,7 mmol) de (R)-[3-[6-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi}piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol en 100 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se agregó 2,99 ml (21,4 mmol) de NEt₃, y la reacción se agitó durante 45 min. Luego se agregó 1,16 ml (15,0 mmol) de metanosulfonilcloruro, y la reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se templó con H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar el mesilato como un sólido marrón.

(R)-[3-[4-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi}piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida:

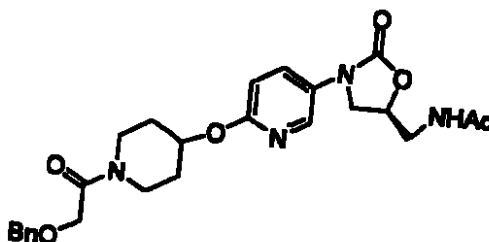
A una solución de (R)-[3-[6-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperdinil-4-oxi}piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilmetanosulfonato (10,7 mmol) en 100 ml de DMF se agregó 2,78 g (42,8 mmol) de azida sódica, y la reacción se calentó a 75°C durante 5 h. La reacción se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para dar un aceite marrón el cual se usó crudo en la siguiente reacción.

(5S)-3-[6-{N-(*t*-Butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona (Compuesto 41):

Una solución de 3,3 g (7,9 mmol) de (R)-[3-[6-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilazida en 30 ml de EtOAc se trató con una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %, seguido de hidrogenación a 50 psi (0,3 MPa) durante la noche. La suspensión se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para lograr amina cruda como un sólido oscuro. La mezcla de reacción cruda se trató con 0,47 ml (5,8 mmol) de piridina y 2,39 ml (25 mmol) de anhídrido acético y se agitó durante la noche a ta. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, para dar un aceite marrón. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5 % MeOH en EtOAc) proporcionó 1,7 g de (5S)-3-[6-{N-(*t*-butoxicarbonil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como una espuma blanca; p. f. 99 - 101°C, EM (CI) $[M + H]^+$ 435.

Ejemplo 42

(5S)-3-[6-{N-(Bencilloxiacetil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona



Compuesto 42

(S)-3-[6-{N-(Piperidinil-4-oxi)piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida:

A una solución de 500 mg (1,1 mmol) de Compuesto 41 en 50 ml de CH₂Cl₂ se agregó 0,88 ml (11,2 mmol) de ácido trifluoroacético, y la reacción se

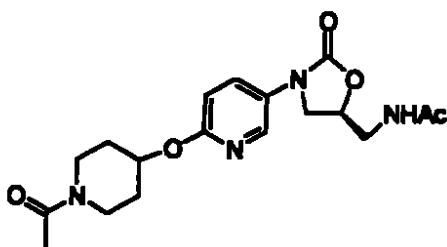
agitó a ta durante 3 días. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, para dar la sal de TFA como un aceite marrón.

(5S)-3-[6-{N-(Benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona (Compuesto 42):

Una solución de 99 mg (0,18 mmol) de (R)-3-[6-{N-(piperidinil-4-oxi)piridin-3-il]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida en 20 ml de CH₂Cl₂ se trató con 0,12 ml (0,88 mmol) de NEt₃, y la reacción se agitó a ta durante 30 min. Luego se agregó 0,06 ml (0,36 mmol) de benzoxiacetilcloruro, y la reacción se agitó durante la noche. Luego se agregó 100 mg de PS-Trisamina, y la suspensión se agitó durante 30 min. La reacción se filtró, se templó con 10 ml H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó por evaporación giratoria, para dar 31 mg de (5S)-3-[6-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un semisólido color tostado. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,35 (m, 5H); 6,72 (m, 1H); 6,59 (m, 1H); 5,25 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,24 (s, 2H); 3,90 (m, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,68 (m, 2H); 3,54 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); y 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 43

(5S)-3-[6-{N-(Acetil)piperidinil-4-oxi}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

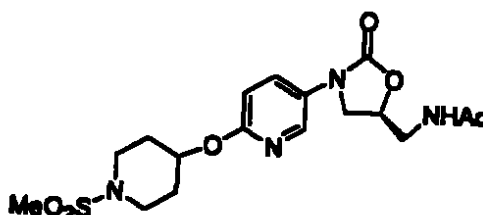


Compuesto 43

El compuesto 43 se preparó a partir de 71 mg (0,13 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,09 ml (0,63 mmol) de NEt_3 y 0,02 ml (0,26 mmol) de cloruro de acetilo, como se describe anteriormente, para dar 20 mg de (5S)-3-[6-{N-(acetil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un semisólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,14 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,76 (brs, 1H); 5,25 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,68 (m, 3H); 3,4 - 3,6 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); y 1,77 (m, 2H).

Ejemplo 44

(5S)-3-[6-{N-(Metanosulfonil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

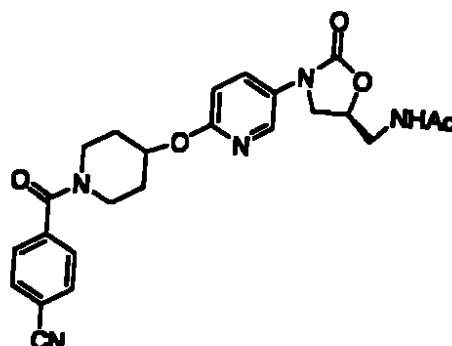


Compuesto 44

El compuesto 44 se preparó a partir de 56 mg (0,10 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,07 ml (0,50 mmol) de NEt_3 y 0,02 ml (0,20 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, como se describe anteriormente, para dar 17 mg de (5S)-3-[6-{N-(metanosulfonil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco; p. f. 175 - 176°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 413.

Ejemplo 45

(5S)-3-[6-{N-(4-Cianobenzoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

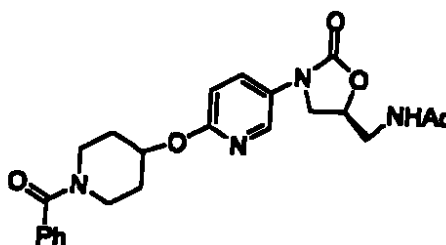


Compuesto 45

El compuesto 45 se preparó a partir de 39 mg (0,07 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,05 ml (0,35 mmol) de NEt_3 y 23 mg (0,14 mmol) de cloruro de 4-cianobenzoylo, como se describe anteriormente, para dar 30 mg de (5S)-3-[6-{N-(4-cianobenzoyl)piperidin-4-yl}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un semisólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,13 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 6,78 (m, 1H); 6,48 (br t, 1H); 5,34 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,5 - 3,8 (m, 5H); 3,37 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); y 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 46

(5S)-3-[6-{N-(Benzoyl)piperidin-4-yl}piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

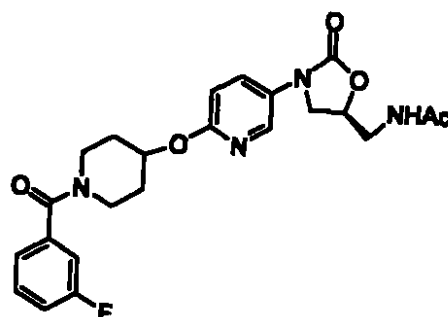


Compuesto 46

El compuesto 46 se preparó a partir de 48 mg (0,09 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,06 ml (0,43 mmol) de NEt_3 y 0,02 ml (0,20 mmol) de cloruro de benzoilo, como se describe anteriormente, para dar 50 mg de (5S)-3-[6-{N-(benzoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un sólido amarillo; p. f. 180 - 182°C, EM (Cl) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 439.

Ejemplo 47

(5S)-3-[6-{N-(3-Fluorobenzoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

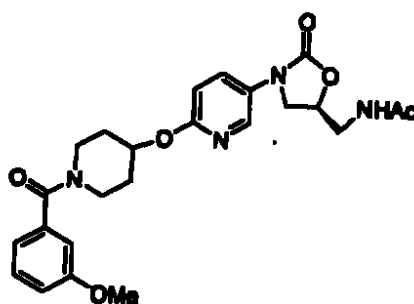


Compuesto 47

El compuesto 47 se preparó a partir de 50 mg (0,12 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,08 ml (0,60 mmol) de NEt_3 y 0,03 ml (0,24 mmol) de cloruro de 3-fluorobenzoilo, como se describe anteriormente, para dar 20 mg de (5S)-3-[6-{N-(3-fluorobenzoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un aceite claro; EM (Cl) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 457.

Ejemplo 48

(5S)-3-[6-{N-(3-Metoxibenzoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

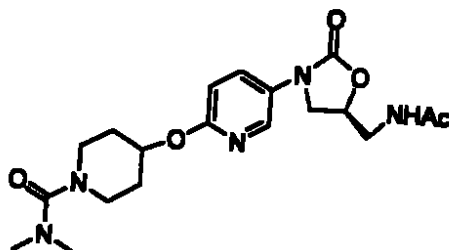


Compuesto 48

El compuesto 48 se preparó a partir de 50 mg (0,12 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,08 ml (0,60 mmol) de NEt_3 y 0,03 ml (0,24 mmol) de cloruro de 3-metoxibenzoilo, como se describe anteriormente, para dar 20 mg de (5S)-3-[6-{N-(3-metoxibenzoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un aceite amarillo; EM (Cl) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 468.

Ejemplo 49

(5S)-3-[6-{N-(Dimetilcarbamoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona



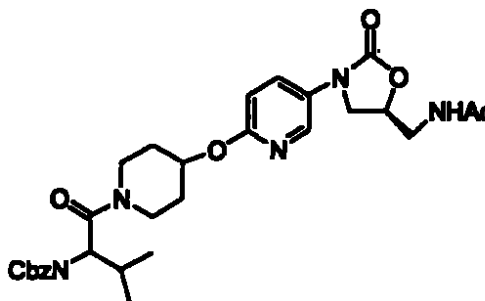
Compuesto 49

El compuesto 49 se preparó a partir de 50 mg (0,12 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42, 0,08 ml (0,60 mmol) de NEt_3 y 0,02 ml (0,24 mmol) de cloruro de dimetilcarbamoilo, como se describe anteriormente, para dar 17 mg de (5S)-3-[6-

{N-(dimetilcarbamoil)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un semisólido blanco; EM (CI) $[M + H]^+$ 406.

Ejemplo 50

(5S)-3-[6-{N-(2-Benciloxycarbonil-3-metilbutiril)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona

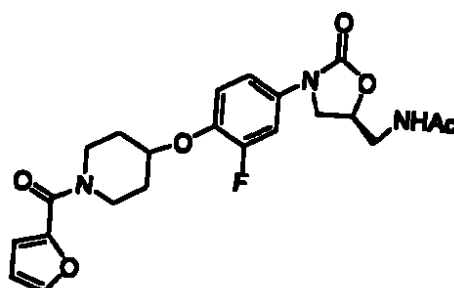


Compuesto 50

A una solución de 36 mg (0,06 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 42 en 20 ml de CH_2Cl_2 se agregó 32 mg (0,13 mmol) de Cbz-VAL-OH, 13 mg (0,07 mmol) de EDCI y 35 mg (0,25 mmol) de HOBT. La reacción se agitó a ta durante la noche. Luego la solución se lavó con H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 sat., se secó con MgSO_4 y se concentró, para dar 10 mg de (5S)-3-[6-{N-(2-benciloxycarbonil-3-metilbutiril)piperidinil-4-oxi}-piridin-3-il]-5-metilacetamida-oxazolidin-2-ona como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,37 (m, 5H); 6,76 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 5,19 (m, 1H); 5,11 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,79 (m, 2H); 3,5 - 3,7 (m, 4H); 3,25 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,13 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,84 (m, 2H); y 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 51

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(2-furoil)piperidin-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

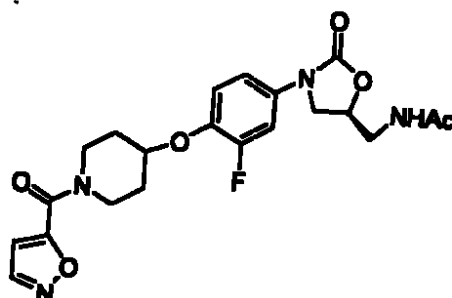


Compuesto 51

A una solución de 572 mg de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 50 ml de CH_2Cl_2 se agregó 1,2 ml de trietilamina (TEA) y 0,20 ml de cloruro de 2-furanoilo. La reacción se agitó durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se volcó en 100 ml de agua y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite. Esto se trituró con éter tibio, para lograr (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-furoil)piperidin-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. = 134 - 136°C; EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 446.

Ejemplo 52

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(5-isoxazoliilcarbonil)piperidin-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

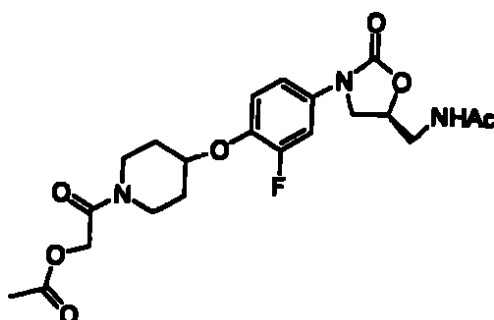


Compuesto 52

A 433 mg (3,83 mmoles) de ácido 5-isoxazol carboxílico en 10 ml de CH_2Cl_2 se agregó 1 gota de DMF, seguido de 2 ml de cloruro de oxalilo (2 M en CH_2Cl_2 ; 4 mmoles). Después de agitar durante 0,5 h, se agregó una solución de 895 mg (1,92 mmoles) de la sal de TFA del Ejemplo 2 y 1 ml de TEA en 5 ml de CH_2Cl_2 . La reacción se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Esto se purificó por cromatografía de columna con 5 % MeOH / CH_2Cl_2 como el eluyente, para lograr (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(5-isoxazolilcarbonyl)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,49 (dd, $J = 12,9, 2,6$ Hz, 1H); 7,08 - 7,12 (m, 1H); 7,01 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 6,04 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,73 - 4,57 (m, 1H); 4,03 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 3,56 - 3,95 (m, 7H); 2,03 (s, 3H); 1,75 - 2,00 (m, 4H). EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 447.

Ejemplo 53

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

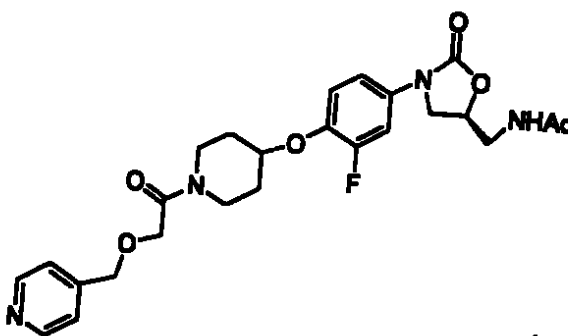


Compuesto 53

A 2,12 g (4,55 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 en 150 ml de CH_2Cl_2 se agregó 5 ml de TEA. Después de agitar durante 15 min, se agregó 0,62 (5,76 mmol) de cloruro de acetoxiacetilo, y la reacción se agitó durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se cromatografió usando 10 % MeOH / CH_2Cl_2 como el eluyente. Se aisló (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido beige pálido; p. f. = 146 - 147°C, EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 452.

Ejemplo 54

(S)-N-[[3-[4-{N-(Piridin-4-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 54

(S)-N-[[3-[4-{N-(Cloroacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida:

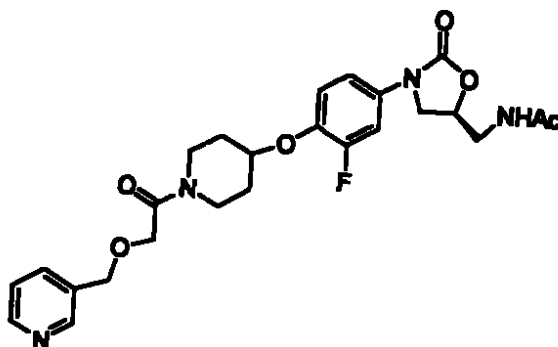
Una solución de 4,19 g (9,00 mmol) de la sal de TFA del Ejemplo 2 y 3 ml de TEA en 125 ml de CH₂Cl₂ se agregó por goteo a 0,75 ml de cloroacetilcloruro (9,42 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se volcó en 300 ml de agua y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, para dar (S)-N-[[3-[4-{N-(Cloroacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un aceite viscoso.

(S)-N-[[3-[4-{N-(Piridin-4-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida (Compuesto 54):

A 101,1 mg de NaH (60 % en aceite; 2,53 mmol) en 5 ml de THF anh. a 0°C se agregó por goteo 265 mg (2,43 mmol) de piridina-4-metanol en 5 ml de THF anh. Después de agitar durante 15 min, se agregó 503 mg (1,18 mmol) de (S)-N-[[3-[4-{N-(cloroacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metilacetamida en 5 ml de THF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se volcó en 125 ml de agua. Esto se extrajo con 3 x 100 ml CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se aisló (S)-N-[[3-[4-{N-(piridin-4-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida pura, obtenida por cromatografía usando 5 % MeOH / CH₂Cl₂, como una espuma blanca. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 7,47 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 5,9, Hz, 2H); 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,99 (t, J = 8,8, Hz, 1H); 5,91 - 5,94 (m, 1H); 4,72 - 4,79 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 4,45 - 4,49 (m, 1H); 4,26 (s, 2H); 4,02 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 3,40 - 3,78 (m, 7H); 2,02 (s, 3H); 1,85 - 1,95 (m, 4H). EM (CI) [M + H]⁺ 501.

Ejemplo 55

(S)-N-[[3-[4-(N-(Piridin-3-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida

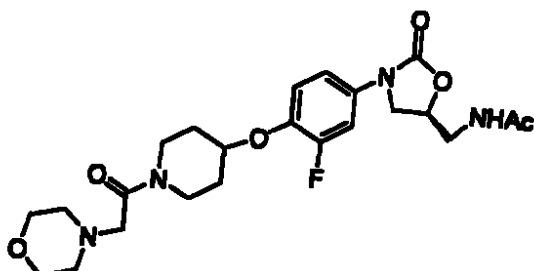


Compuesto 55

A 117 mg de NaH (60 % en aceite; 2,93 mmol) en 5 ml de THF anh. a 0°C se agregó por goteo 0,24 ml (2,47 mmol) de piridina-3-metanol en 5 ml de THF. Después de agitar durante 15 min, se agregó 523 mg (1,22 mmol) de cloroacetamida del Ejemplo 54 en 5 ml de THF anh. en una porción. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. La reacción se volcó en 50 ml de agua y se extrajo con 3 x 75 ml CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía con 3 % MeOH / CH₂Cl₂ logró (S)-N-[[3-[4-(N-(piridin-3-ilmetoxiacetil)piperidinil-4-oxi]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida como un vidrio claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,56 - 8,60 (m, 2H); 7,73(d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,47 (dd, J = 13,0, 2,6 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H); 6,99 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 6,02 (t, J = 6,2 Hz, 1H); 4,70 - 4,78 (m, 1H); 4,64 (s, 2H); 4,43 - 4,47 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 4,02 (t, J = 8,9 Hz, 1H); 3,57 - 3,78 (m, 6H); 3,35 - 3,45 (m, 1H), 2,02 (s, 3H); 1,80 - 1,96 (m, 4H). EM (CI) [M + H]⁺ 501.

Ejemplo 56

(S)-N-[[3-[4-{N-(Morfolinoacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida

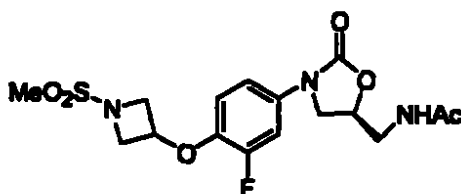


Compuesto 56

A 415 mg (0,97 mmol) de cloroacetamida del Ejemplo 54 en 15 ml de THF se agregó 0,25 ml (2,87 mmol) de morfolina. La reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, se volcó en 50 ml de agua y se extrajo con 3 x 50 ml CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo (S)-N-[[3-[4-{N-(Morfolinoacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida como un vidrio claro luego de la cromatografía (3 % MeOH / CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,47(dd, J = 13,0, 2,6 Hz, 1H); 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,00 (t, J = 8,8, Hz, 1H); 5,93 (br t, J = 6,1, Hz, 1H); 4,73 - 4,79 (m, 1H); 4,44 - 4,78 (m, 1H); 4,02 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 3,51 - 3,85 (m, 11H), 3,20 (s, 2H); 2,47 - 2,51 (m, 4H); 2,03 (s, 3H); 1,81 - 1,96 (m, 4H). EM (CI) [M + H]⁺ 479.

Ejemplo 57

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(metanosulfonil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



Compuesto 57

1-[N-(Difenilmetil)azetidini-3-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno:

A 5,40 g (22,58 mmol) de N-(difenilmetil)azetidina-4-ol en 200 ml de THF a 0°C, se agregó 30 ml de KOtBu (1 M en THF; 30 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, se agregó 2,5 ml (22,58 mmol) de 3,4-difluoronitrobenceno. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después de la evaporación del THF, el residuo se fraccionó entre 300 ml de agua y 250 ml de CH₂Cl₂. La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía con 15 % EtOAc / hexanos logró 1-[N-(Difenilmetil)azetidini-4-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno como un aceite oro viscoso. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,96 - 8,01 (m, 2H); 7,16 - 7,47 (m, 10H), 6,72 - 6,80 (m, 1H); 4,88 - 5,00 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 3,70 - 3,81 (m, 2H), 3,17 - 3,27 (m, 2H). EM (CI) [M + H]⁺ 379.

1-[N-(Difenilmetil)azetidini-3-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno:

7,55 g (19,95 mmol) de 1-[N-(difenilmetil)azetidini-4-oxi]-2-fluoro-4-nitrobenceno, 7,31 g (116 mmol) de formiato de amonio y aproximadamente 250 mg de Pd/C al 10 % en 500 ml de MeOH se calentaron a reflujo durante 21 horas. Después de enfriar, la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el metanol se evaporó para lograr 1-[N-(difenilmetil)azetidini-4-oxi]-2-fluoro-4-aminobenceno como un semisólido color amarillo mostaza. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,13 - 7,48 (m, 10H); 6,57 (t, J = 8,8, Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H); 6,23

- 6,30 (m, 1H); 4,67 - 4,80 (m, 1H); 4,52 (s, 1H), 4,00 (br s, 2H), 3,73 - 3,85 (m, 2H), 3,13 - 3,23 (m, 2H). EM (CI) $[M + H]^+$ 349.

2-Fluoro-1-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}-4-(benciloxycarbonilamino)benceno:

Anilina cruda (6,19 g; 17,77 mmol) en 750 ml de acetona / agua (2 : 1) se enfrió a 0°C. Se agregó 3,34 g (39,76 mmol) de bicarbonato de sodio, seguido de 3,3 ml (23,39 mmol) de bencilcloroformiato. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se evaporaron los volátiles. El residuo acuoso se extrajo 3 x 250 ml EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía con 50 % EtOAc / hexanos logró 2-fluoro-1-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}-4-(benciloxycarbonilamino)benceno como un sólido blanco; p. f. 128 - 131°C, EM (CI) $[M + H]^+$ 483.

(R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol:

A 2,13 g (4,41 mmol) de 2-fluoro-1-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}-4-(benciloxycarbonilamino)benceno en 75 ml de THF, a -78°C, se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno 2,5 ml de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 6,25 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h y luego se agregó 0,65 ml de (R)-glicidil butirato (4,59 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó en 75 ml de cloruro de amonio saturado (ac.) y se extrajo 3 x 100 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía con 60 % EtOAc / hexanos logró (R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol como una espuma blanquecina. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,17 - 7,51 (m, 11H); 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,70 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H); 4,70 - 4,90 (m, 2H); 4,44 (s, 1H); 3,87 - 4,13 (m, 3H), 3,68 - 3,76 (m, 3H), 3,13 - 3,18 (m, 2H); 2,05 (br t, 1H). EM (CI) $[M + H]^+$ 449.

(S)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil azida:

A 1,40 g (3,12 mmol) de (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metanol y 0,90 ml (6,46 mmol) de TEA en 90 ml de CH₂Cl₂ a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 0,3 ml (3,87 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar durante 1,5 h, la reacción se volcó en 150 ml de agua y se extrajo. La capa acuosa se lavó con una porción adicional de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar mesilato crudo. EM (Cl) [M + H]⁺ 527. Este mesilato (3,08 mmol) y 0,80 g (12,31 mmol) de azida sódica en 75 ml de DMF se calentó a 70°C durante 2,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la reacción se volcó en 400 ml de agua y se extrajo con 3 x 150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con varias porciones de agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, para producir (R)-[3-[3-fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil azida como un semisólido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,19 - 7,50 (m, 11H); 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 4,71 - 4,87 (m, 2H); 4,46 (s, 1H); 4,03 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,88 (m, 5H), 3,10 - 3,21 (m, 2H). EM [M + H]⁺ 474.

(S)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida:

1,13 g (2,39 mmol) de (R)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil azida y 0,85 g (3,24 mmol) de trifenilfosfina en 60 ml de THF se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se agregó 3,0 ml de agua y la reacción se calentó a 70°C durante 6 h. Los volátiles se evaporaron y el agua restante se sometió a azeotropización con varias porciones de benceno, para dar una mezcla de amina cruda y óxido de trifenilfosfina. EM (Cl) [M + H]⁺ 448. La amina cruda, 0,3 ml (3,17

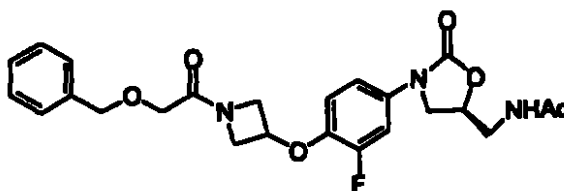
mmol) anhídrido acético y 0,6 ml (7,42 mmol) de piridina en 75 ml de EtOAc se agitaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se extrajo con 100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La cromatografía con 2 % MeOH / CH_2Cl_2 logró (S)-[3-[3-Fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetididinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,13 - 7,50 (m, 11H); 6,92 - 7,04 (m, 1H), 6,70 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,68 - 4,85 (m, 2H); 4,45 (s, 1H); 3,97 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,50 - 3,76 (m, 5H), 3,10 - 3,19 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 490.

(S)-N-[3-[3-Fluoro-4-{N-(metanosulfonil)azetididinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida (Compuesto 57):

A 160 mg (0,327 mmol) de (S)-[3-[3-fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetididinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida, en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se agregó 0,04 ml (0,371 mmol) de α -cloroetilcloroformiato. La reacción se calentó a 70°C durante 5 h. Luego se agregó diez ml de MeOH y se continuó el reflujo durante la noche. Los volátiles se evaporaron para lograr la sal de clorhidrato cruda de la amina desprotegida. Esto se suspendió en 20 ml de CH_2Cl_2 y se agregó 0,15 ml (1,07 mmol) de TEA, seguido de 0,1 ml (1,29 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se agitó durante la noche, se volcó en 100 ml de agua y se extrajo. La capa orgánica se lavó con 1 N HCl (ac.), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La cromatografía con 3 % MeOH / CH_2Cl_2 logró (S)-N-[3-[3-fluoro-4-{N-(metanosulfonil)azetididinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,52 (dd, $J = 13,1, 2,7$ Hz, 1H); 7,06 - 7,10 (m, 1H), 6,76 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,91 (br t, 1H), 4,87 - 4,95 (m, 1H); 4,72 - 4,81 (m, 1H); 4,28 (dd, $J = 9,7, 6,4$ Hz, 2H), 4,09 (dd, $J = 9,7, 4,8$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,56 - 3,77 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). EM (CI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 402.

Ejemplo 58

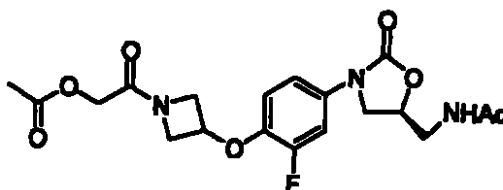
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidini]metil]acetamida

**Compuesto 58**

258 mg (0,527 mmol) de (S)-[3-[3-fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidini]metilacetamida del Ejemplo 57 y 0,20 ml (1,26 mmol) de cloruro de benciloxiacetilo en 10 ml de 1,2-dicloroetano se calentaron a reflujo durante 48 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se extrajo con 50 ml de 1 N HCl. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía con 3 % MeOH / CH₂Cl₂ produjo (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidini]metil]acetamida como un polvo blanco; p. f. = 119 - 121°C; EM (CI) [M + H]⁺ 472.

Ejemplo 59

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetoxiacetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidini]metil]acetamida

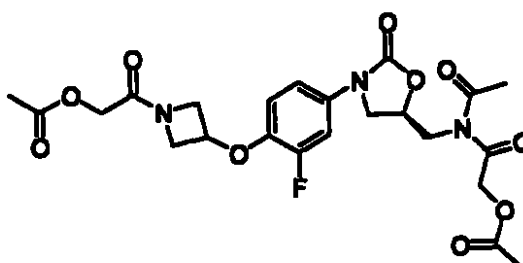


Compuesto 59

323 mg (0,660 mmol) de (S)-[3-[3-fluoro-4-{N-(difenilmetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida del Ejemplo 57 y 0,2 ml (1,86 mmol) de cloruro de acetoxiacetilo en 15 ml de 1,2-dicloroetano se calentaron a reflujo durante 24 h. Después de enfriar, los volátiles se evaporaron y el residuo se cromatografió con 3 % MeOH / CH₂Cl₂. Se aisló (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetoxiacetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. = 172 - 175°C; EM (CI) [M + H]⁺ 424.

Ejemplo 60

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetoxiacetil)azetidini-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-N-[α-acetoxiacetil]acetamida



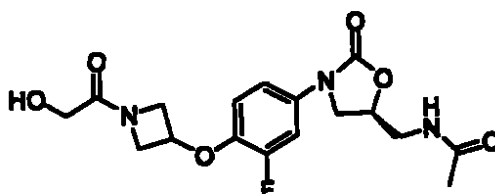
Compuesto 60

Esto se aisló (como una espuma blanca) a partir de la mezcla de reacción del Ejemplo 59. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,53 (dd, J = 13,0, 2,8 Hz, 1H); 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,78 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,95 - 5,18 (m, 3H); 4,75 - 4,89 (m, 1H); 4,30 - 4,68

(m, 5H), 4,00 - 4,30 (m, 3H), 3,83 - 3,91 (m, 1H), 3,68 - 3,79 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). EM (CI) $[M + Na]^+$ 546.

Ejemplo 61

(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)azetidiniil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidiniil]metil]acetamida



Compuesto 61

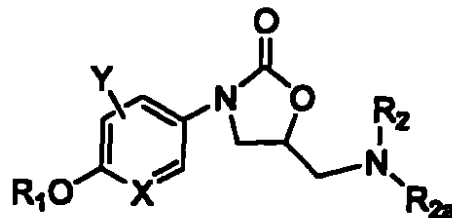
150 mg (0,354 mmol) de (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-{N-(acetoxiacetil)azetidiniil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidiniil]metila]cetamida del Ejemplo 59 y 55 mg de carbonato de potasio en 30 ml de MeOH se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se evaporaron y la muestra se disolvió en 50 ml de CH_2Cl_2 . Esto se lavó con 50 ml de agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para lograr (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)azetidiniil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidiniil]metil]acetamida como un sólido blanco; p. f. = 158 - 160°C; ^1H RMN ($MeOH-d_4$) δ 7,57 (dd, J = 13,3, 2,6 Hz, 1H); 7,15 - 7,18 (m, 1H), 6,91 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,04 - 5,12 (m, 1H); 4,66 - 4,80 (m, 2H); 4,44 (dd, J = 10,6, 6,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,34 (m, 1H), 4,01 - 4,11 (m, 4H), 3,78 (dd, J = 9,2, 6,4 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H). EM (CI) $[M + H]^+$ 382.

La invención se ha descrito en detalle con particular referencia a las realizaciones de la misma que se mencionan anteriormente. Las realizaciones y ejemplos mencionados anteriormente se proporcionan para ilustrar el alcance y espíritu de la presente invención. Estas realizaciones y ejemplos harán evidente, para aquellos expertos en el arte, otras realizaciones y ejemplos. Estas otras realizaciones y ejemplos se encuentran dentro de la contemplación de la presente invención. Se entenderá que pueden efectuarse variaciones y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención; por lo tanto, la presente invención sólo debería ser limitada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

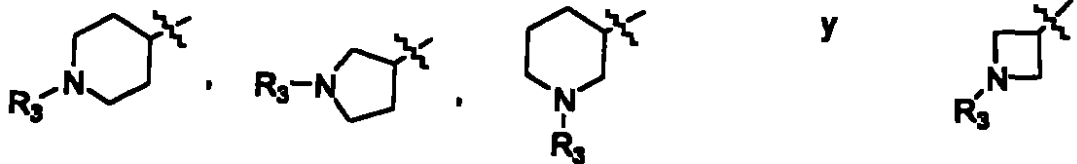
1. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

en donde

R_1 se selecciona entre



en donde

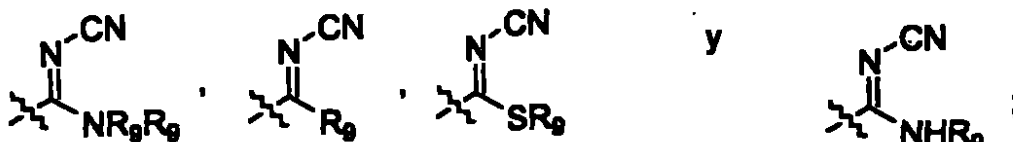
(a) R_3 se selecciona entre H, alquilo, $-\text{COR}_4$, $-(\text{CH}_2)_t$ heteroarilo, $-\text{CHR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_t$ arilo, $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ y $-\text{SO}_2\text{R}_6$;

(b) R_4 se selecciona entre H, $-\text{OR}_5$, alquilo, alquilarilo, $-(\text{CH}_2)_t$ arilo, $-(\text{CH}_2)_t$ heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}_5$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CHR}_5\text{R}_6$ y $-\text{NR}_5\text{R}_6$ opcionalmente formando un derivado amino cíclico;

(c) R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilarilo, haloarilo, $-(\text{CH}_2)_t$ arilo, $-(\text{CH}_2)_t$ heteroarilo y acilo;

(d) R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, $-\text{COR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$ y $-\text{CO}_2\text{R}_9$; y

(e) R_9 se selecciona entre H, alquilo, arilo y alquilarilo;
 R_2 se selecciona entre C(O)R_9 , C(O)OR_9 ,



R_{2a} es H o acilo, con la condición que cuando R_3 se selecciona entre alquilo, $(\text{CH}_2)_x$ arilo, $-(\text{CH}_2)_x$ heteroarilo y $-\text{CHR}_5\text{R}_6$, R_{2a} es H;

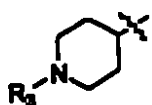
X es N o CH;

Y se selecciona entre H, halógeno, alcoxi y alquilo; y

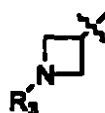
t es un entero de 0 a 4;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es CH.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es $-\text{C(O)R}_9$, en donde R_9 es como se reivindica en la reivindicación 1.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_9 es H ó alquilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es



o

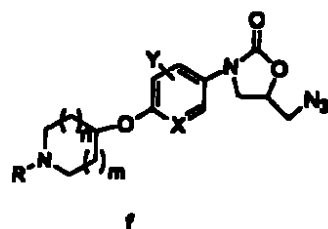
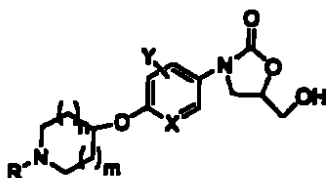


, en donde R_3 es como se reivindica en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_{2a} es H, y R_3 se selecciona entre $-\text{COR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$ y $-(\text{CH}_2)_t\text{heteroarilo}$, en donde R_4 , R_9 y t son como se reivindican en la reivindicación 1.
7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_4 se selecciona entre $-\text{OR}_5$, $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}_5$, alquilo, $-(\text{CH}_2)_t\text{arilo}$ y $-(\text{CH}_2)_t\text{heteroarilo}$, en donde R_5 y t son como se reivindican en la reivindicación 1.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R_5 es alquilo, y R_9 es H o alquilo.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metanosulfonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(metoxycarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-pirimidinil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(3-cianobenzoil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(5-ciano-2-piridil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
16. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(2-tienilcarbonil)piperidinil-4-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(α -hidroxiacetil)piperidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
18. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-{N-(benciloxiacetil)pirrolidinil-3-oxi}fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- ✕20. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene una condición causada o que es contribuida por una infección bacteriana, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I como se define en la reivindicación 1.
21. ✕ Un método de prevención para un sujeto que sufre de una condición causada o que es contribuida por una infección bacteriana, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva del compuesto de Fórmula I como se define en la reivindicación 1.
22. ✕ El método de la reivindicación 20 ó 21, en donde dicha condición se selecciona entre neumonía adquirida por la comunidad, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones del tejido blando y piel, infecciones de articulaciones y huesos e infecciones pulmonares adquiridas en hospitales.

23. ^{*} El método de la reivindicación 20 ó 21, en donde dicha bacteria se selecciona entre *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae*.
24. ^{*} El método de la reivindicación 20 ó 21, en donde dicha bacteria es un coco Gram-positivo.
25. ^{*} El método de la reivindicación 24, en donde dicho coco Gram-positivo es resistente a antibióticos.
26. Un intermediario de Fórmula e o f



en donde

R es Boc, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ o $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

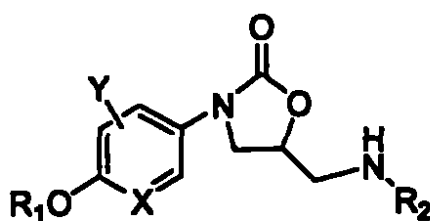
X es N o CH;

Y se selecciona entre H, halógeno, alcoxi y alquilo;

n es 0, 1 ó 2; y

m es 0 ó 1.

27. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula la



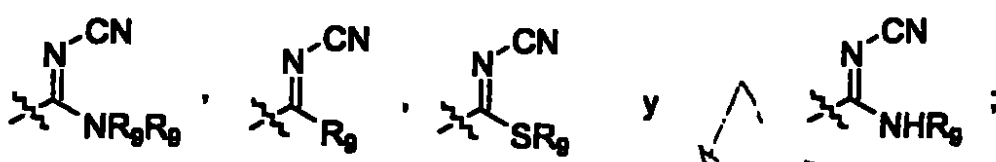
Fórmula la

en donde R₁ es una porción de la fórmula:



en donde:

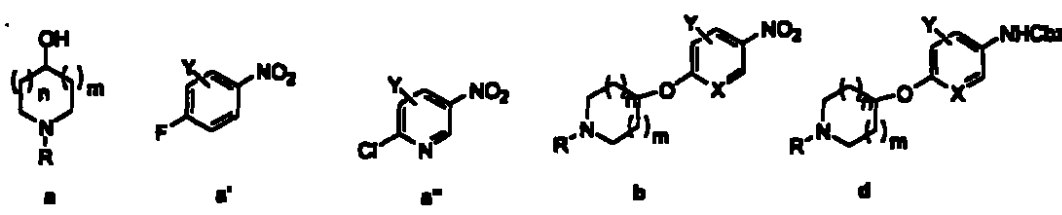
R se selecciona entre Boc, -CH(Ph)₂ o -COCH₂OCH₂Ph, n es 0, 1 ó 2, m es 0 ó 1,
R₂, se selecciona entre C(O)R₉, C(O)OR₉,



en donde R₉ se selecciona entre H, alquilo, arilo y alquilarilo; X es N o CH;
Y se selecciona entre H, halógeno, alcoxi y alquilo;

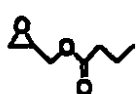
cuyo proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula a con un compuesto de
Fórmula a' o a'' para formar un compuesto de Fórmula b;

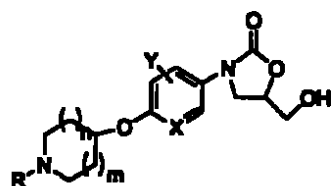


(b) convertir el compuesto de Fórmula b en un compuesto de Fórmula d;

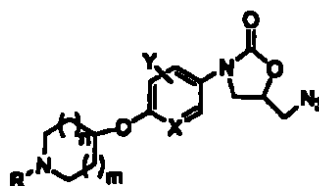
(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula d con



para formar un compuesto de Fórmula e;



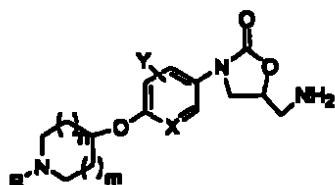
e



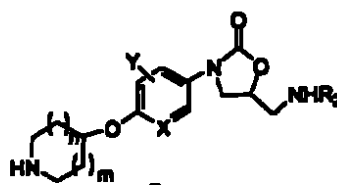
f

(d) convertir el compuesto de Fórmula e en un compuesto de Fórmula f;

(e) convertir el compuesto de Fórmula f en un compuesto de Fórmula g;



g



p

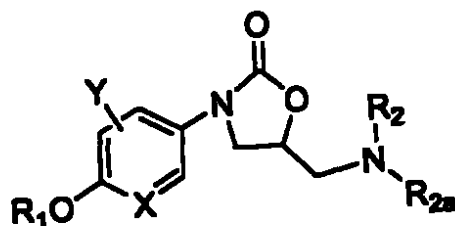
(f) convertir el compuesto de Fórmula g en un compuesto de Fórmula p; y

(g) convertir el compuesto de Fórmula p en un compuesto de Fórmula la.

p. p. ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

RESUMEN

Compuestos de piperidiniloxi, pirrolidiniloxi y azetidiniilo de la fórmula:



en donde R₁ es una porción piperidinilo, pirrolidinilo o azetidiniilo como se describe en la presente, y en los cuales los sustituyentes tienen el significado que se indica en la descripción. Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos.

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

(21) No. SOLICITUD: 2000-97143

(51) INT. CL: A61K 31/421, 31/16

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 21-12-2000

(71) SOLICITANTE: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. domiciliado en Raritan, New Jersey, E.U.A.

(30) PRIORIDAD: sí

(31) No. DE SOLICITUD: 60472,923
Por asignar

(72) INVENTORES: MICHELE WELL-WEIDNER (Neeshanic Station, New Jersey, E.U.A.); CHRISTINE BOGGS Flemington, New Jersey, E.U.A.); DENNIS HLASTA (Doylestown, Pennsylvania, E.U.A.); ERIC NELSON (Neeshanic Station, New Jersey, E.U.A.).

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Diciembre 21, 1999
Mayo 12, 2000

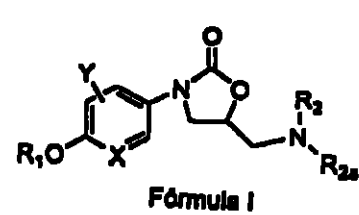
(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

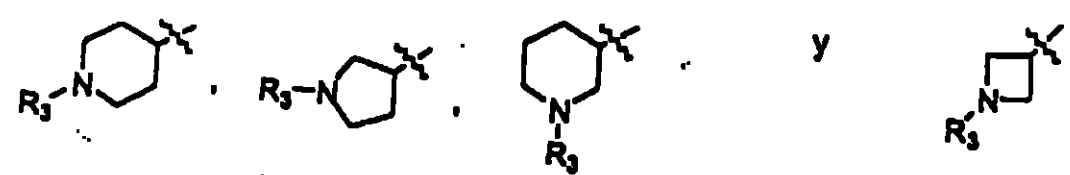
(54) TÍTULO: ANTIBACTERIANOS DE PIPERIDINILOXI Y PIRROLIDINILOXI OXAZOLIDINONA, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS COMPRENDE Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN.

(57) RESUMEN:

Proveer un compuesto de la fórmula I:

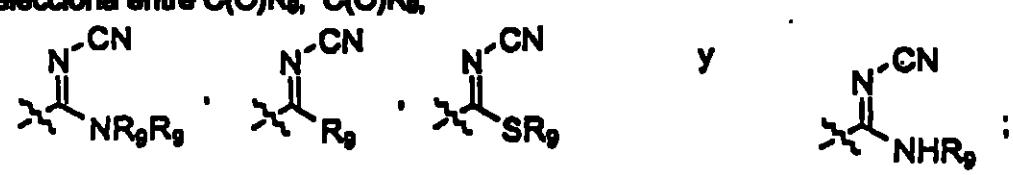


en donde
R₁ se selecciona entre



en donde

- (a) R₃ se selecciona entre H, alquilo, -COR₄, -(CH₂)_theteroarilo, -CHR₅R₆, -(CH₂)_tarilo, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂R₉;
- (b) R₄ se selecciona entre H, -OR₅, alquilo, alquilarilo, -(CH₂)_tarilo, -(CH₂)_theteroarilo, -(CH₂)_tOR₆, -(CH₂)_tNR₇R₈, -CHR₅R₆ y -NR₇R₈ opcionalmente formando un derivado amino cíclico;
- (c) R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquilarilo, haloarilo, -(CH₂)_tarilo, (CH₂)_theteroarilo y acilo;
- (d) R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, -COR₄, SO₂R₉ y -CO₂R₉; y
- (e) R₉ se selecciona entre H, alquilo, arilo y alquilarilo;
R_{2a} se selecciona entre C(O)R₄, C(O)R₅,



R_{2a} es H o acilo, con la condición que cuando R₃ se selecciona entre alquilo, (CH₂)_tarilo, -(CH₂)_theteroarilo y -CHR₅R₆, R_{2a} es H;
X es N o CH;
Y se selecciona entre H, halógeno, alcoxi y alquilo; y
t es un entero de 0 a 4;
O un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00097143 00000000 Folios: 108
Fecha (AHD): 2000-12-21 16:53:09
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO **SUPERINTENDENCIA**

Expediente 00-97143_____.

Fecha: 22 de Marzo del 2001...

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Marzo de 1999 ,
del folio 104727 al folio 104732
del libro de Protocolo N° 363 , obra el
poder N° 19164 conferido por
ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL INC.

_____domiciliado(a) en Raritan, New
Jersey, Estados Unidos de América

_____ al doctor JIMENA ESCOBAR
URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR URIBE Y/O JULIANA
ESCOBAR URIBE

Facultad para desistir Si.

Revisado_____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

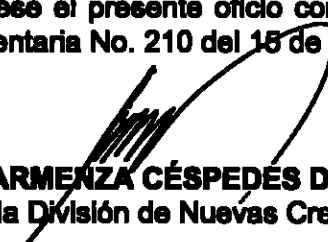
REFERENCIA:	Radicación No.	00-97143
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0889
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

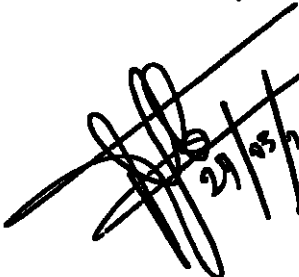

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia


29/03/2017