



01 9443

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE.
2000-3

03-02-2001

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América
Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América
Teléfono: 57 1 3264270 Fax: 57 1 2126426
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com
Domicilio: Kalamazoo, Estado de Michigan, Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO
(74)

Nombre: JOSÉ ANTONIO LLORED A
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia
Teléfono: 57 1 3264270 Fax: 57 1 2126426
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Jackson B. Hester, Jr.
Dirección: 9219 East ML Avenue, Galesburg, Michigan 49053, Estados Unidos de América
Teléfono: 57 1 3264270 Fax: 57 1 2126426
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com
Domicilio: Galesburg, Michigan, Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

TÍTULO (54)

"TIOAMIDAS DE OXAZOLIDINONA CON SUBSTITUYENTES DE PIPERAZIN-AMIDA"

⑥

Clasificación Internacional (51)

A.61 K 31/496 31/42

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

D. 486

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10-02-00

(31) Número de Solicitud

60/181.640

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No.

6,744 y 5,827

Fecha 07-02-01 y 05-02-01

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicac
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Representación legal si fuere el caso 17.109
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11 FIGURA CARACTERISTICA:

12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

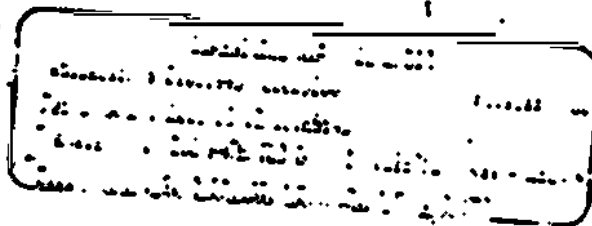
C.C. 17.159.681

T.P. 10.784



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2



RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6.744
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2485036	07/02/2001	2,253,160.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1, 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

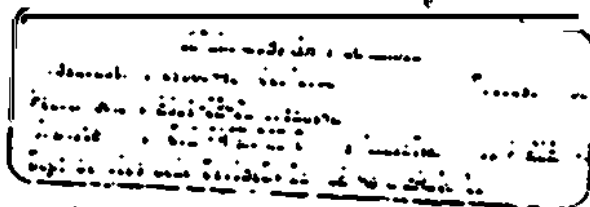
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



NIT: 800.75989-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 5,827
FECHA FEBRERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGB	VAL. PAGO
LOBOS Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-5	2765232	05/02/2001	5,309,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT. ENTREGADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
2 30000-01 01 SOLICITUDES	SE INVOCA DE UNA PRIORIDAD EN MI	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

SEM CEN MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

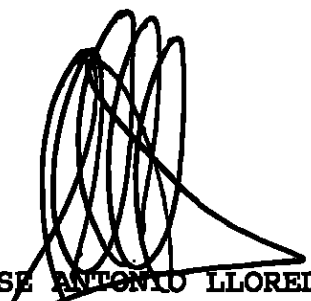
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 17.109. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos puedan intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

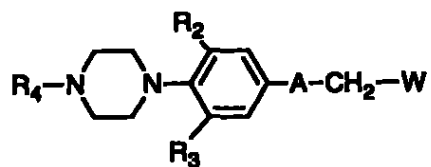
Atentamente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

que tiene potentes actividades contra bacterias gram-positivas y gram-negativas.

TIOAMIDAS DE OXAZOLIDINONA CON SUBSTITUYENTES DE PIPERAZIN-AMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas tioamidas de oxazolidinona que tienen nuevos substituyentes de piperazin-amidas; y a sus preparaciones. Estos compuestos tienen potente actividad contra bacterias gram-positivas y gram-negativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes antibacterianos de oxazolidinona son una nueva clase sintética de sustancias antimicrobianas, con potente actividad contra numerosos patógenos humanos y veterinarios, incluyendo bacterias aeróbicas gram-positivas tales como estafilococos y estreptococos de resistencia múltiple, organismos anaeróbicos tales como bacteroides y especies de clostridios, y organismos resistentes al ácido tales como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*.

Sin embargo, las oxazolidinonas generalmente no demuestran actividad de nivel útil contra los organismos aeróbicos gram-negativos. Por lo tanto, el uso de estos agentes antibacterianos de oxazolidinona se limita a estados infecciosos debidos a bacterias gram-positivas. Por lo tanto, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar compuestos farmacéuticos que tengan una actividad antibacteriana más amplia, incluyendo la actividad contra los organismos aeróbicos gram-negativos. Actualmente hemos descubierto que las tioamidas de oxazolidinona de la presente invención aumentan el espectro de actividad, de manera que incluyen los organismos gram-negativos tales como *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

DIVULGACION DE INFORMACION

PCT International Publication WO 98/54161 divulga agentes antibacterianos de oxazolidinona con funcionalidad de tiocarbonilo.

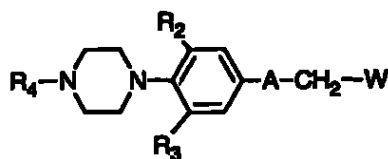
PCT International Publication WO 93/23384 divulga oxazolidinonas que contienen un grupo de diazina substituida y su uso como antimicrobianos.

PCT International Publication WO 95/07271 divulga oxazolidinonas substituidas con oxazina y tiazina y su uso como antimicrobianos.

PCT International Publication WO 99/12914 divulga antimicrobianos derivados de la tiourea.

RESUMEN DE LA INVENCION

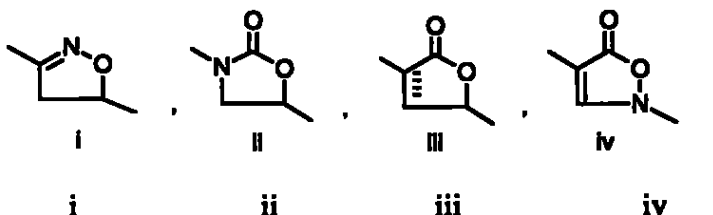
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

o su sal farmacéuticamente aceptable en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv:



W es $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}_1$, o $-\text{Y}-\text{het}$; siempre que cuando A es una estructura iv, W no es $-\text{Y}-\text{het}$;
Y es NH, O, o S;

R^1 es H, NH_2 , NHC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquenilo, OC_{1-4} alquilo, o SC_{1-4} alquilo,

$(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, o C_{1-4} alquilo, opcionalmente substituido con 1-3 F, 1-2 Cl o CN;

R_2 y R_3 son independientemente H, F, Cl o C_{1-2} alquilo;

R_4 es

- (a) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CR}_5\text{R}_6-\text{O}-\text{R}_7$,
- (b) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n-\text{CH}_3$,
- (c) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_8)\text{CH}_3$,
- (d) $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}_9$,
- (e) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_{10}$,
- (f) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$,
- (g) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{CH}_3$,
- (h) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}_{14}$, o
- (i) $-\text{CN}$;

R_5 es H;

R_6 es fenilo, bencilo, CH_2OH o CH_2OCH_3 ;

o R_5 y R_6 conjuntamente forman C_{3-5} cicloalquilo;

R_7 es H, CH_3 o C_{1-4} alcanoilo;

R_8 es H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcanoilo, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ alquilo o $-CO_2C_{1-4}$ alquilo;

R_9 es C_{1-4} alquilo, CH_2OR_{11} , $S-C_{1-4}$ alquilo, OC_{1-4} alquilo, o $NR_{12}R_{13}$;

R_{10} es fenilo, $-CO_2-(CH_2)_2-OCH_3$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)-NR_{12}R_{13}$, o $-C(=O)-(CH_2)_2-CO_2H$;

R_{11} es H, fenilo, bencilo, CH_3 o $C(=O)CH_3$;

R_{12} y R_{13} son independientemente H o C_{1-3} alquilo; o R_{12} y R_{13} conjuntamente forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, en donde dicho heterociclo saturado puede además contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de un grupo integrado por O, $S(O)_n$ o NR_7 ;

R_{14} es H, CH_3 o bencilo;

n es 0, 1 ó 2; y m es 0 ó 1.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona:

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable,

un método para tratar las infecciones microbianas gram-positivas en humanos o en otros animales homeotermos, mediante la administración, al sujeto en necesidad de tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, y

un método para tratar las infecciones microbianas gram-negativas en humanos o en otros animales homeotermos, mediante la administración, al sujeto en necesidad de tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también podría incluir nuevos intermediarios y procedimientos que son útiles para preparar compuestos de fórmula I.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se usan las siguientes definiciones, excepto cuando se indique algo diferente.

El término alquilo, alquenilo, etc. se refiere a cadenas rectas o ramificadas, pero cuando se haga referencia a un radical individual tal como "propilo", se describe solamente

el radical de cadena recta, ya que un isómero de cadena ramificada tal como el "isopropilo" llevaría su nombre correspondiente.

El contenido de átomos de carbono de los diversos grupos que contienen hidrocarburos está indicado por un prefijo que especifica el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el grupo; es decir, el prefijo C_{i-j} indica un grupo que tiene un número de átomos de carbono igual a "i" y hasta "j" inclusive. Así por ejemplo, el C_{1-7} alquilo se refiere a un alquilo de uno a siete átomos de carbono, inclusive.

Mamífero se refiere a seres humanos o a animales.

Los compuestos de la presente invención generalmente se nombran conforme al sistema de nomenclatura de la IUPAC o CAS. Se podrían usar también abreviaciones bien conocidas para las personas de habilidades normales en el arte, tales como "Ph" en vez de fenilo, "Me" en vez de metilo, "Et" en vez de etilo, "h" en vez de hora u horas y "ta" en vez de temperatura ambiente.

Los valores específicos y preferidos indicados en la lista siguiente para radicales, substituyentes y límites, se muestran como ejemplo solamente; no excluyen ningún otro valor o valores definidos dentro de límites definidos para los radicales y substituyentes.

Un valor específico para A es la estructura ii como se define más arriba.

Un valor específico para R_1 es C_{1-4} alquilo.

Un valor específico para R_1 es etilo.

Un valor específico para R_2, R_3 son independientemente H o F.

Un valor específico para R_2 es H.

Un valor específico para R_3 es F.

Un valor específico para R_4 es $C(=O)-CH(CH_2\text{-fenil})(OH)$.

Un valor específico para R_4 es $C(=O)-CH_2-SO_2-CH_3$.

Un valor específico para R_4 es $C(=O)-CH(OH)(CH_2OH)$.

Un valor específico para R_4 es $C(=O)-C(=O)-CH_3$.

Un valor específico para R_4 es $C(=O)-CH(OH)(CH_2-O-CH_3)$.

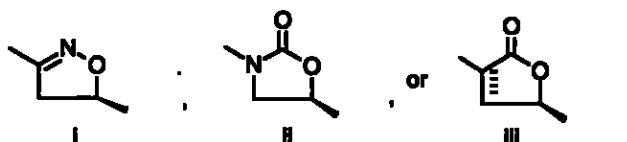
Un valor específico para R_4 es $C(=O)-CH_2CH_2-OH$.

Un valor específico para R_4 es $C(=O)-CH_2-O-CO_2-(CH_2)_2-OCH_3$.

Un valor específico para R_4 es $C(=S)-CH_3$.

Un valor específico para R_4 es CN.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en donde la estructura i, ii, o iii tiene una configuración óptica igual a lo que se muestra a continuación:



Estas configuraciones absolutas se llaman configuración (S), conforme al sistema de nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog. Las personas con habilidades en el arte podrán apreciar que los compuestos de la presente invención podrían tener centros quirales adicionales, y se podrían aislar en forma ópticamente activa o en forma racémica. La presente invención abarca todas las formas racémicas, ópticamente activas, tautoméricas, estereoisoméricas, o sus mezclas correspondientes de algún compuesto de la invención.

Un compuesto de mayor preferencia de la presente invención es aquél en donde A es una estructura ii que es un enantiómero ópticamente puro, con la configuración (S) en el C5 del anillo de oxazolidinona.

Son ejemplos de la presente invención:

- (1) N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfinil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (2) N-([(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfanil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (3) N-([(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfonil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (4) N-([(5S)-3-[4-(4-etantiolil-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (5) N-([(5S)-3-[4-(4-ciano-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (6) N-([(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilaminocarboniloxi) acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (7) N-([(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-[(2-metoxietoxi) carboniloxi]acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (8) N-([(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (9) N-([(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2,3-dimetoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
- (10) N-([(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-3-hidroxi-2-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,

- (11) N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-acetoacetyl-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (12) N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-piruvoil-1-piperazinil) fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (13) N-((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(3-hidroxipropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (14) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil] -1-piperazinil} fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (15) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-(2-fenoxiacetyl)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (16) N-((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-((2S)-2,3-dihidroxipropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (17) N-((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-((2R)-2,3-dihidroxipropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (18) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoil]-1-piperazinil} fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (19) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (20) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (21) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetyl)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida, o
- (22) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2S)-2-acetoxi-2-fenilacetyl)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida.

La Figura I describe la preparación de los compuestos de la presente invención.

Todas las materias primas se preparan mediante procedimientos descritos en estas figuras o mediante procedimientos bien conocidos para las personas de habilidades normales en química orgánica. Las variables utilizadas en la Figura I son las que se definen a continuación, o como se presentan en las aseveraciones. Se pueden obtener materiales ópticamente puros mediante uno de varios métodos de síntesis asimétrica o, alternativamente, por resolución de una mezcla racémica.

En el paso 1 de la Figura I, se deja reaccionar una piperazina adecuadamente protegida (II) con un derivado de ácido carboxílico activado, produciéndose el compuesto

III. En esta reacción, los derivados activados de ácido carboxílico pueden incluir los haluros de acilo y anhídridos ácidos o anhídridos mixtos, que se dejan reaccionar con II en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o piridina en disolventes tales como cloruro de metileno, tetrahidrofurano (THF) o un exceso de piridina. Generalmente son adecuadas para esta reacción temperaturas de entre 0°C hasta unos 24°C.

Alternativamente, se pueden usar en el paso 1 agentes acoplantes bien conocidos por sus reacciones que forman amidas, con los ácidos carboxílicos correspondientes. En esta reacción se pueden usar reactivos tales como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) con agentes activantes tales como el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). Son apropiados los disolventes tales como el THF o dimetilformamida (DMF), con temperaturas entre 0°C y 24°C. Para preparar los compuestos donde R₄ es ciano, se permite hacer reaccionar los compuestos II con bromuro de cianógeno en disolventes tales como el metanol. El acetato de sodio es una base adecuada para esta reacción, que se puede realizar a temperaturas entre 0°C y 24°C (ver el Ejemplo 5). Los grupos protectores (P) se eligen según su compatibilidad con otros grupos funcionales en la molécula. Generalmente el grupo benciloxycarbonilo (Cbz) y el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) son apropiados para estos compuestos; sin embargo, a veces es necesario emplear otros grupos protectores. El Ejemplo 1 muestra el uso de un grupo protector ftalimida. En este ejemplo, el sulfóxido es sensible a las condiciones acídicas necesarias para eliminar el grupo Boc. La ftalimida se puede eliminar en condiciones no acídicas con hidrato de hidrazina o metilamina.

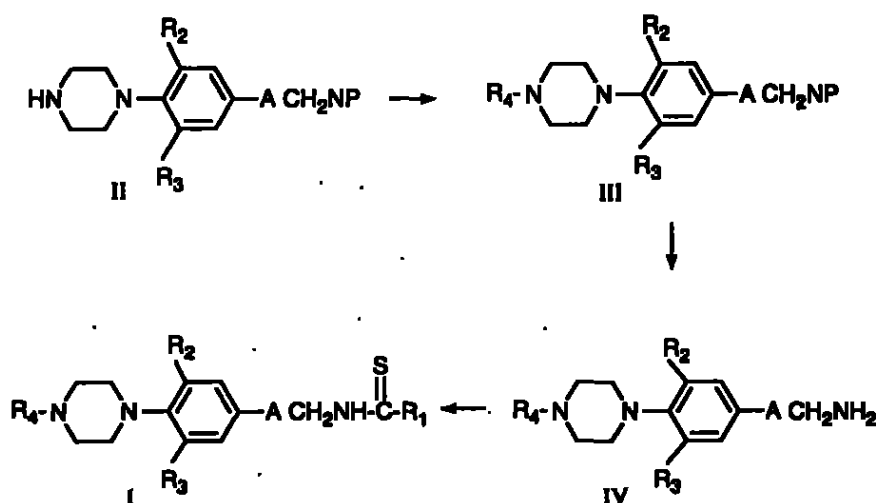
En el paso 2 de la Figura 1, se elimina el grupo protector (P) para producir las aminas correspondientes (IV). Conviene eliminar el grupo Boc con ácido clorhídrico en dioxano entre 0°C y 24°C; sin embargo, se pueden utilizar otras estrategias de desprotección. La desprotección de los grupos Cbz generalmente se puede lograr mediante hidrogenación con un catalizador de paladio.

En el paso 3 de la Figura 1, las aminas (IV) se convierten en compuestos de fórmula I. Para preparar las tioamidas se deja que los compuestos IV reaccionen con ditioésteres y una base de amina terciaria tal como la trietilamina. En esta reacción suele ser conveniente utilizar un exceso de la base de amina terciaria con una sal de amina preparada mediante la desprotección del grupo Boc en el paso 2 sin antes aislar la base libre. Para esta reacción se pueden usar disolventes tales como THF, cloruro de metileno o preferentemente metanol, con temperaturas entre aproximadamente 24°C y aproximadamente 50°C. Se pueden

preparar otros compuestos tiocarbonilo de fórmula I según los procedimientos divulgados en la publicación PCT International Publication WO 98/54161.

Si se desea, se puede modificar R_4 de los compuestos I o III para proporcionar compuestos adicionales de fórmula I. Esto se muestra en el Ejemplo 4 en donde la acetamida de 14 se deja reaccionar con el Reactivo de Lawesson para dar la tioamida 15, que es un compuesto de fórmula I. En el Ejemplo 1 se muestra en el paso 3 que el sulfuro 3 se puede oxidar con peryodato de sodio en metanol-agua para formar el sulfóxido 4. Este intermediario 4 después se puede convertir en un compuesto de fórmula I. La reacción de sulfóxidos tales como 4 (Ejemplo 1) con azida de sodio en ácido polifosfórico a temperaturas entre 40°C y 70°C proporciona intermediarios de sulfoximina que también se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I (R_4 es $-C(=O)-CH_2-S(=O)(=NR_4)CH_3$). Se pueden obtener otros análogos de sulfoximina como se describe en el Caso 6295. En el Ejemplo 3 se muestra que el intermediario sulfuro 8 se puede oxidar con tetróxido de osmio y 4-metilmorfolina N-óxido en acetona-agua para formar la sulfona 11. El intermediario 11 después se puede convertir en el compuesto 13, que es un compuesto de fórmula I. En el Ejemplo 6 se muestra que el alcohol 19 puede reaccionar con metilisocianato y un catalizador de cloruro cuproso en DMF a 24°C para proporcionar 20 que se puede convertir en 22, el cual es un compuesto de fórmula I. Además, en el Ejemplo 7 la acilación del alcohol 23 con cloroformato de 2-metoxietilo en piridina proporciona 24, que es un compuesto de fórmula I. En forma semejante y utilizando métodos químicos conocidos en el arte, se pueden modificar otros sustituyentes R_4 de los compuestos I o III de la Figura I para proporcionar compuestos adicionales de fórmula I.

FIGURA I



Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante la combinación de los compuestos de fórmula I de esta invención con un excipiente sólido o líquido farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, con adyuvantes farmacéuticamente aceptables, a través de técnicas estándares y convencionales. Las composiciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un excipiente sólido puede ser por lo menos una sustancia que también puede funcionar como diluyente, agente saborizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, ligante, agente desintegrador de tabletas, y agente de encapsulación. Los excipientes inertes incluyen el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, materiales celulósicos, ceras de bajo punto de fusión, mantequilla de cacao, y otros semejantes. Las composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se podrían proporcionar soluciones de los compuestos de esta invención disueltos en agua y sistemas de agua-propilenglicol y de agua-polietilenglicol, que opcionalmente podrían contener agentes adecuados y convencionales que sean colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes.

La composición farmacéutica se proporciona preferentemente mediante técnicas convencionales en forma de dosis unitarias que contengan cantidades eficaces o apropiadas del compuesto activo, es decir, de los compuestos de fórmula I conforme a esta invención.

La cantidad de compuesto activo, es decir, la cantidad del compuesto de fórmula I conforme a esta invención, en su composición farmacéutica y forma de dosis unitaria, se

puede variar o ajustar ampliamente, según la aplicación correspondiente, la potencia de cada compuesto y la concentración deseada. Generalmente, la cantidad de compuesto activo estará entre el 0.5% y el 90% por peso de la composición.

En su uso terapéutico para tratar o combatir infecciones bacterianas en animales homeotermos, los compuestos o sus composiciones farmacéuticas se administran por vía oral, tópica, transdérmica, y/o parenteral en una dosis que permita lograr y mantener una concentración o cantidad o nivel en sangre del compuesto activo en el animal sometido a tratamiento que será eficaz contra las bacterias. Generalmente, dicha cantidad del compuesto activo que es eficaz contra las bacterias está entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 100, y más preferentemente entre aproximadamente 1.0 y 50 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que las dosis podrían variar según los requerimientos del paciente, la gravedad de la infección bacteriana a tratar, y el compuesto específico que se esté usando. Además, debe entenderse que la dosis inicial administrada podría aumentarse por encima del nivel superior para lograr rápidamente el nivel en sangre deseado, o la dosis inicial podría ser menor a lo óptimo y la dosis diaria podría aumentarse progresivamente en el transcurso del tratamiento, según cada situación específica. Si se desea, la dosis diaria también se puede dividir en dosis múltiples para la administración; por ejemplo, dos a cuatro veces por día.

Los compuestos de fórmula I según esta invención se administran parenteralmente, es decir, por inyección, por ejemplo, por inyección intravenosa o por alguna otra vía de administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral generalmente contienen una cantidad farmacéuticamente aceptable del compuesto según la fórmula I en forma de sal soluble (sal formada por adición de un ácido o sal formada por adición de una base) disuelta en un excipiente líquido tal como, por ejemplo, agua inyectable y una solución tampón que proporcione una solución isotónica adecuadamente tamponada, que tenga por ejemplo un pH de alrededor de 3.5-6. Los agentes tampón adecuados incluyen, por ejemplo, ortofosfato trisódico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina, entre otros de los agentes tampón representativos. Los compuestos según la fórmula I generalmente se disuelven en el excipiente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración inyectable que sea farmacéuticamente aceptable, de entre aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 400 mg/ml de solución. La composición farmacéutica líquida que resulta se administra de manera de conseguir la dosis antibacteriana eficaz antedicha. Los

compuestos de fórmula I según esta invención de preferencia se administran por vía oral en formas de dosificación sólida o líquida.

Los agentes antibacterianos de oxazolidinona de esta invención tienen una actividad útil contra una variedad de organismos. La actividad in vitro de los compuestos de esta invención se puede evaluar mediante procedimientos de ensayo estándar, tales como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (MIC, o *minimum inhibitory concentration*) a través de dilución en agar como se describe en "Approved Standard Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically" (Métodos estándares aprobados para pruebas antimicrobianas de susceptibilidad por dilución, para bacterias de desarrollo aeróbico), 3a edición, publicado en 1993 por el National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, Estados Unidos. La actividad de los compuestos de esta invención contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* se muestra en la Tabla 1.

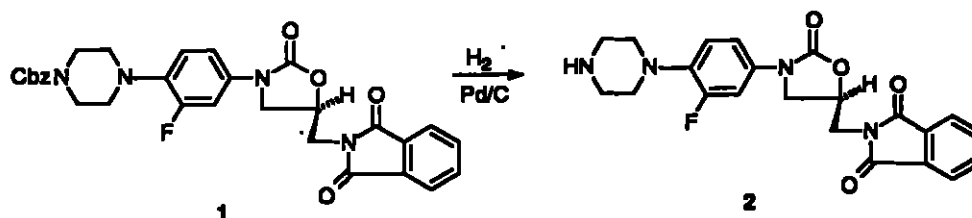
TABLA 1

Actividad antibacteriana: Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) ( g/mL)

	SAUR 9213 MIC	SEPI 30593 MIC	EP�E 12712 MIC	SPNE 9912 MIC	HINF 30063 MIC	HINF 30063 MIC	EP�E 9217 MIC	MCAT 30607 MIC
EJ 1	4	1	2	.05	2	8	1	8
EJ 2	2	1	1	<0.5	1	>64	1	4
EJ 3	2	0.5	1	0.25	0.5	8	0.5	2
EJ 4	0.5	0.25	0.5	0.125	0.125	1	0.5	1
EJ 5	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	2	0.25	1
EJ 7	2	1	2	0.25	0.25	4	2	4
EJ 8	2	1	2	0.5	0.5	16	1	2
EJ 9	4	2	4	1	1	32	2	4
EJ 10	4	2	2	1	1	16	1	4
EJ 12	2	1	1	0.5	0.5	8	1	2
EJ 13	2	1	1	0.5	0.5	8	1	2
EJ 14	4	1	2	0.5	1	32	1	2
EJ 15	2	0.5	1	0.25	0.5	32	0.5	2
EJ 16	4	0.5	1	0.5	0.5	8	0.5	2
EJ 17	4	0.5	1	0.25	0.5	8	0.5	2
EJ 18	4	1	2	0.5	1	32	2	4
EJ 19	2	2	2	<0.5	1	>64	2	8
EJ 20	1	1	1	<0.5	1	64	1	4
EJ 21	4	1	2	1	2	64	2	4
EJ 22	8	4	4	2	4	>64	4	8

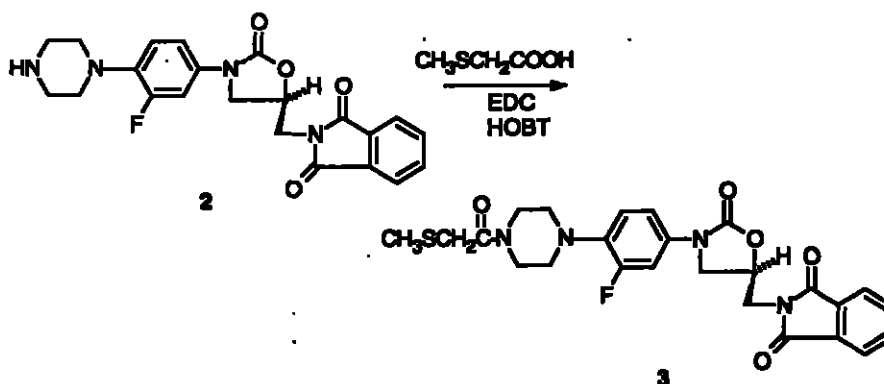
Ejemplo 1 Preparación de N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfinil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida (6)
(PNU-255889)

Paso 1



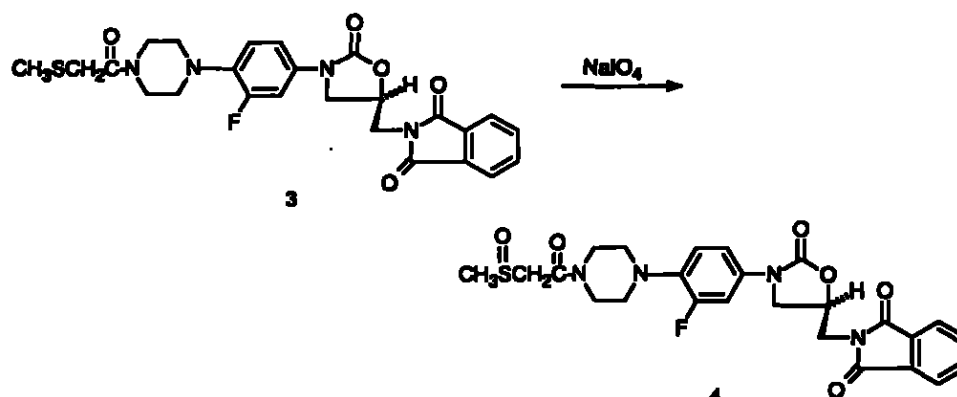
Una mezcla de 1 (que se puede preparar de acuerdo con la patente US Patent No. 5,547,950) (5.00 g, 8.95 mmol), EtOH (150 ml), THF (150 ml), ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) y catalizador de paladio al 10% en carbón (2 g) se hidrogena a una presión inicial de 32 p.s.i. durante 18 horas. La mezcla se filtra y el sólido se lava con MeOH/CH₂Cl₂. La concentración de los filtrados combinados proporciona un sólido, que se revuelve durante 18 horas con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y EtOAc (100 ml), se separa por filtración, se lava con agua, y se seca. Se disuelve en 20% MeOH/CH₂Cl₂, se seca (MgSO₄) y se concentra, produciéndose 1.94 g del compuesto 2.

Paso 2



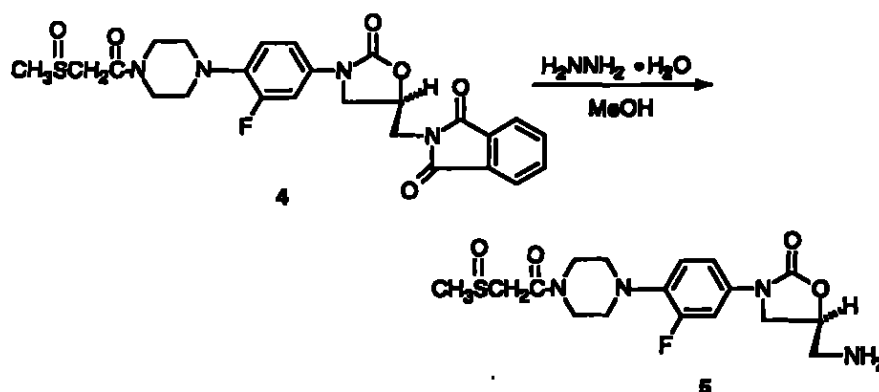
Una mezcla revuelta de 2 (1.70 g, 4.01 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 650 mg, 4.81 mmol), ácido metiltioacético (419 µL, 4.81 mmol) y DMF (38 ml) se enfría a 0°C y se trata con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 1.54 g, 8.02 mmol). Se mantiene a 0°C durante dos días y se concentra al vacío a 50°C. El residuo se mezcla con agua y se extrae con EtOAc. El extracto se seca (MgSO₄) y se concentra. La cromatografía en gel de sílice del residuo con mezclas de MeOH/CH₂Cl₂ que contienen 1-2% MeOH proporciona 1.75 g del compuesto 3.

Paso 3

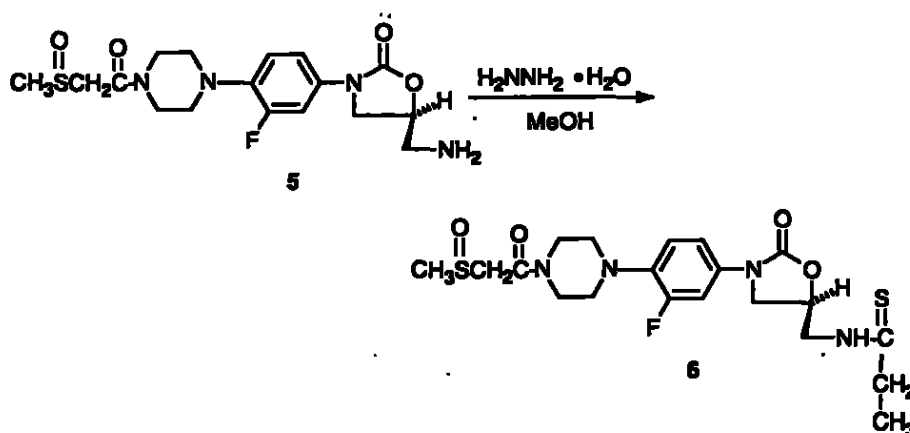


Una mezcla revuelta y enfriada en baño de hielo de 3 (1.70 g, 3.32 mmol) en MeOH (17 ml) y agua (8.5 ml) se trata con peryodato de sodio (1.06 g, 4.98 mmol) y se mantiene en el baño de hielo durante 4 horas y a temperatura ambiente (24°C) durante 4 días. Se concentra al vacío, se mezcla con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . El extracto se seca (MgSO_4) y se concentra. La cromatografía del residuo en gel de sílice con eluyente 5% MeOH- CH_2Cl_2 proporciona 1.22 g del compuesto 4.

Paso 4

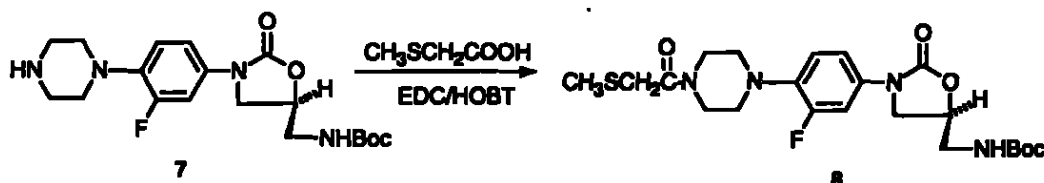


Una mezcla revuelta de 4 (964 mg, 1.82 mmol), hidrato de hidrazina (177 μL , 3.64 mmol) y MeOH (16 ml) se entibia a 80°C durante 6 horas y se mantiene a temperatura ambiente durante 4 días. Se concentra al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice con eluyente 10% MeOH - 1% NH_4OH - CH_2Cl_2 proporciona 630 mg del compuesto 5.

Paso 5

Una mezcla revuelta de 5 (326 mg, 0.815 mmol), trietilamina (0.91 mL, 6.55 mmol), y ditiopropionato de metilo (393 mg, 3.27 mmol) en CH_2Cl_2 (8.0 ml) y THF (8 ml) se mantiene a temperatura ambiente (24°C) durante 18 horas, se mezcla con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . El extracto se seca (MgSO_4) y se concentra. La cromatografía del residuo en gel de sílice con mezclas de MeOH/ CH_2Cl_2 que contienen 2.5-5% MeOH proporciona el producto que se recrystaliza con MeOH, produciéndose 257 mg del compuesto 6. Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 51.05; H, 5.78; N, 11.91. Hallado: C, 50.82; H, 5.85; N, 11.80.

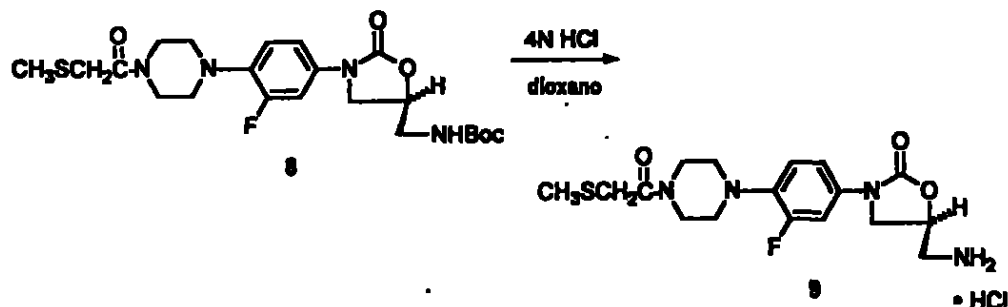
Ejemplo 2 Preparación de N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfanil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]propantioamida (10) (PNU-247827).

Paso 1

Una solución revuelta y enfriada en baño de hielo de 7 (puede prepararse según la publicación PCT International Publication WO 98/54161) (3.00 g, 7.61 mmol), HOBT (1.13 g, 2.79 mmol) y ácido metiltioacético (0.66 mL, 2.54 mmol) en DMF (69 ml) se trata con EDC (3.21 g, 5.58 mmol) y se deja entibiar lentamente hasta temperatura ambiente (24°C) durante aproximadamente 18 horas. Se concentra al vacío a 50°C y el residuo se mezcla con agua y se extrae con EtOAc. El extracto se lava con agua y salmuera, se seca

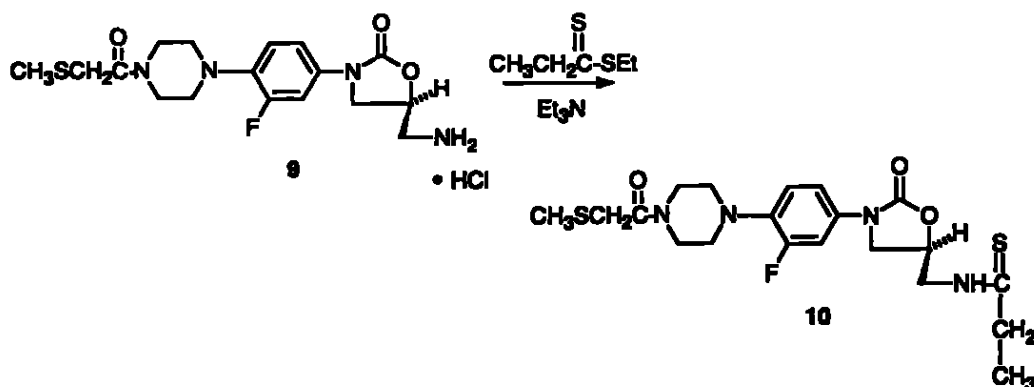
(MgSO₄) y se concentra. La cristalización del residuo con MeOH/EtOAc/heptano proporciona 2.36 g del compuesto 8.

Paso 2



Una muestra de 8 (1.00 g, 2.07 mmol) se enfría en un baño de hielo, se trata con HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se revuelve en el baño durante 1.5 horas y a temperatura ambiente (24°C) durante 1 hora. La mezcla se concentra y el residuo se mezcla con tres porciones de CH₂Cl₂ seguida de una concentración después de cada adición, produciéndose 9.

Paso 3

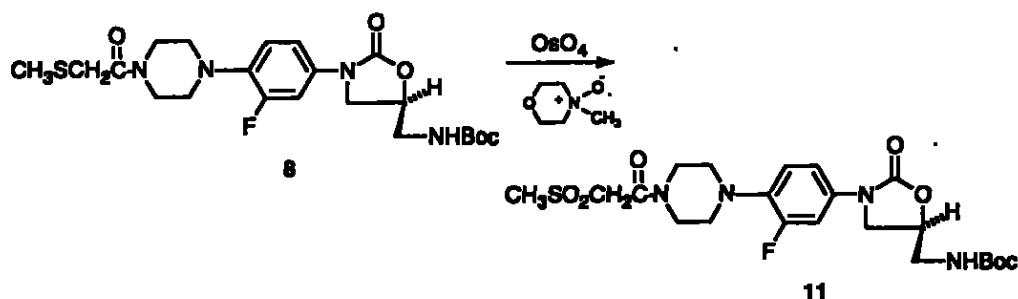


Una mezcla revuelta del compuesto 9 (578 mg, 1.38 mmol), trietilamina (1.5 mL, 11.0 mmol), ditiopropionato de etilo (0.76 mL, 5.52 mmol), CH₂Cl₂ (15.5 ml) y THF (15.5 ml) se mantiene a temperatura ambiente (24°C) durante 18 horas y se concentra al vacío. El residuo se revuelve con una mezcla de agua (30 ml) y 10% EtOAc-heptano (30 ml) durante 2 horas y el sólido se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza con EtOAc-MeOH-heptano. El sólido resultante se somete a cromatografía en gel de sílice con 2% MeOH-CH₂Cl₂ y el producto se cristaliza con MeOH/EtOAc, produciéndose 465 mg del compuesto 10: MS (EI) *m/z* 454 (M⁺). Análisis calculado para C₂₀H₂₇FN₄O₃S₂: C, 52.84; H, 5.99; N, 12.32. Hallado: C, 52.83; H, 6.02; N, 12.23.

Ejemplo 3 Preparación de N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfonil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]propantioamida (13)

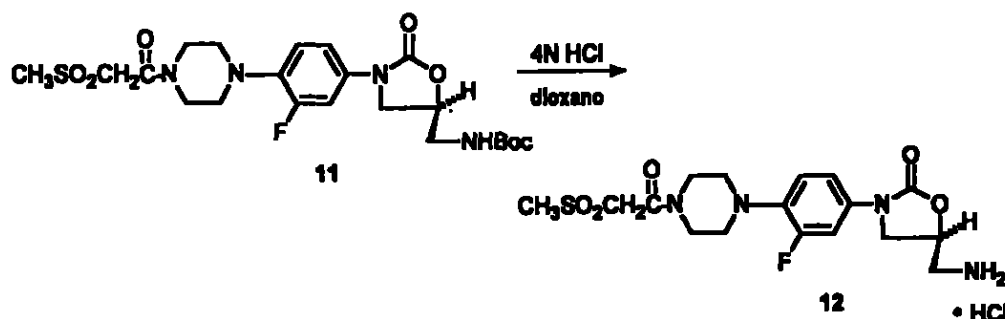
(PNU-248337)

Paso 1



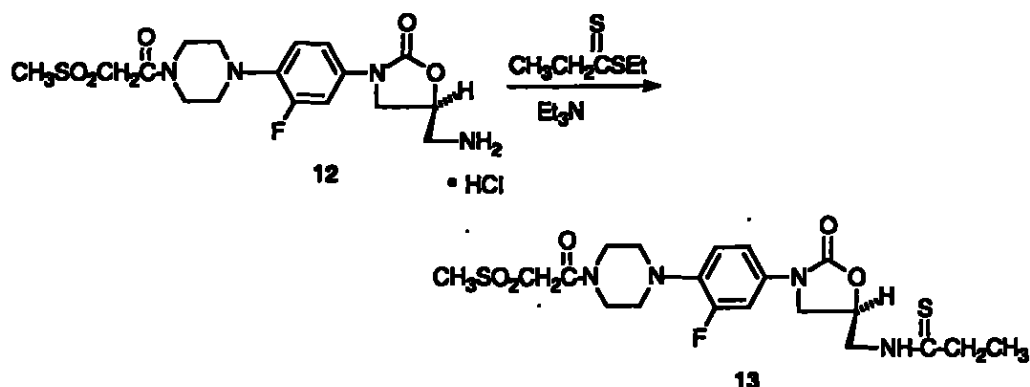
Una mezcla revuelta del compuesto 8 (100 mg, 0.207 mmol), 4-metilmorfolina-N-óxido (73 mg, 0.621 mmol), acetona (1.5 ml) y agua (0.5 ml) se trata con una solución de tetróxido de osmio al 2.5% en 2-metil-2-propanol (17 μ L) y se mantiene a temperatura ambiente (24°C) durante 18 horas. Luego se trata con una solución acuosa de NaHSO₃ al 10% (60 ml) y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos se lavan con NaHSO₃ al 10%, se secan (MgSO₄) y se concentran. La cristalización del residuo con EtOAc-heptano proporciona 96 mg de 11: MS (EI) m/z 514 (M^+).

Paso 2



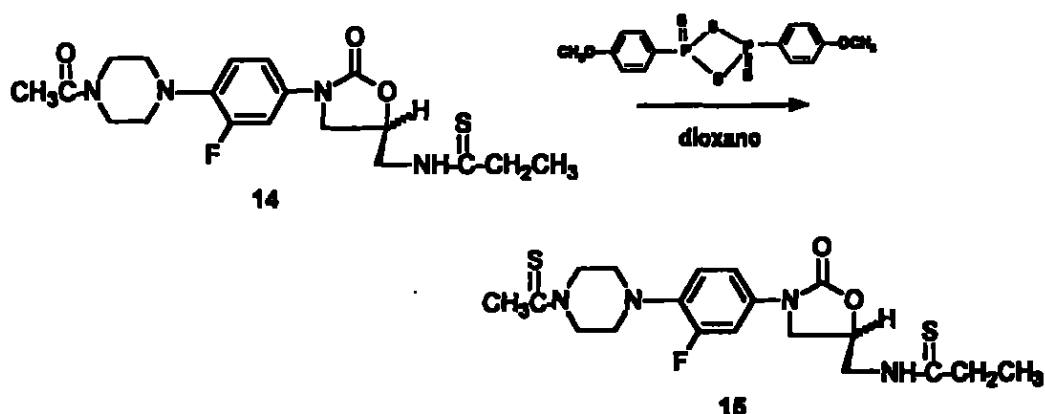
Como se describe en el Ejemplo 2, Paso 2, el compuesto 11 se trata con HCl 4 N en dioxano, produciéndose 12: HRMS (FAB) calculado para C₁₇H₂₄FN₄O₅S ($M+H^+$) 415.1451, hallado 415.1445.

Paso 3



Como se describe en el Ejemplo 2, Paso 3, el compuesto 12 se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina, con producción de 13, que se purifica por cromatografía en gel de sílice con 1% MeOH- CH_2Cl_2 y cristalización con MeOH-EtOAc: MS(EI) m/z 486 (M^+); HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 487.1485, hallado 487.1494. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$: C, 49.37; H, 5.59; N, 11.51. Hallado: C, 49.25; H, 5.63; N, 11.47.

Ejemplo 4 Preparación de N-(((5S)-3-[4-(4-etantioil-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (15) (PNU-276575).

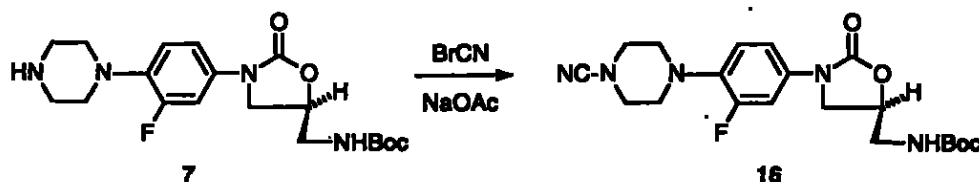


Una mezcla revuelta de 14 ((S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-acetil-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]propantioamida (puede prepararse según el procedimiento divulgado en la publicación PCT International Publication WO 98/54161) (0.53 g, 1.3 mmol), Reactivo de Lawesson (0.53 g) y dioxano (27 ml) se somete a reflujo bajo nitrógeno durante 90 min, se enfría y se concentra al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 2% MeOH- CH_2Cl_2 proporciona el producto, que se descolora con carbón activado y se

cristaliza con acetonitrilo, produciéndose 0.303 g de 15: pf 209-210°C. Análisis calculado para $C_{19}H_{23}FN_4O_2S_2$: C, 53.75; H, 5.93; N, 13.20. Hallado: C, 53.69; H, 6.00; N, 13.25.

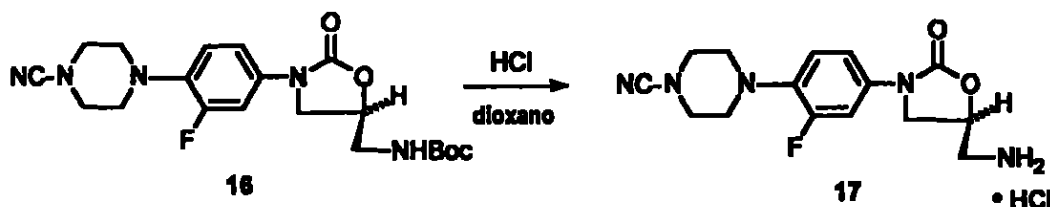
Ejemplo 5 Preparación de N-((5S)-3-[4-(4-ciano-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (18) (PNU-278605)

Paso 1



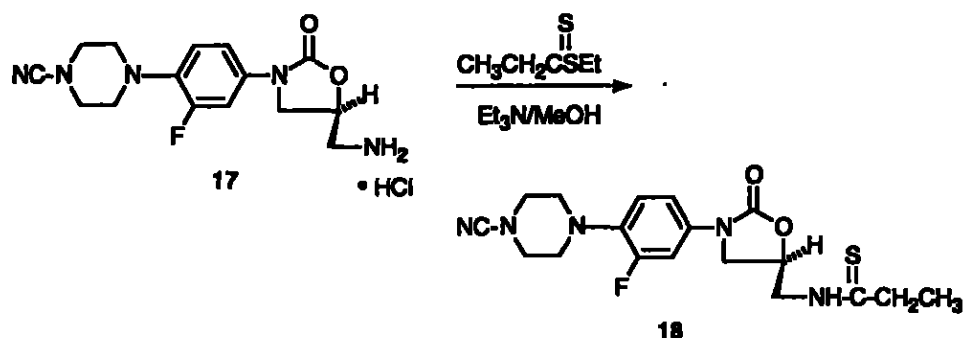
Una mezcla revuelta, enfriada en baño de hielo, de 7 (0.488 g, 1.24 mmol) y acetato de sodio (0.55 g, 6.7 mmol) en MeOH (40 ml) se trata durante 1 minuto con una solución en MeOH (10 ml) de bromuro de cianógeno 5 M en CH_2Cl_2 (0.35 ml, 1.48 mmol) y se mantiene en el baño de hielo durante 2 horas. Luego se concentra al vacío y el residuo se mezcla con $NaHCO_3$ diluido y se extrae con CH_2Cl_2 . El extracto se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 2% MeOH- CH_2Cl_2 proporcionó 0.42 g de 16: MS(ES) m/z 420 ($M+H^+$).

Paso 2



Una suspensión revuelta, enfriada en baño de hielo, de 16 (0.42 g, 1.0 mmol) en dioxano (10 ml) se trata bajo nitrógeno con HCl 4 N en dioxano (10 ml) a temperatura de hielo, gota a gota. Se mantiene en el baño de hielo durante 2 horas y se concentra al vacío. El residuo se seca al vacío durante 18 horas, produciéndose 17: MS(ES) m/z 320 ($M+H^+$).

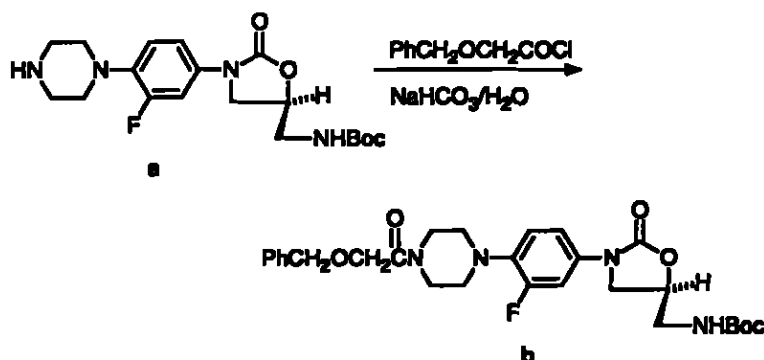
Paso 3



Una mezcla revuelta de 17 (0.25 g, 0.64 mmol), y trietilamina (0.178 ml) en MeOH (5 ml), se entibia bajo nitrógeno hasta 50°C durante 30 minutos, se mantiene a 50°C durante 30 minutos y se enfría en un baño de hielo. El sólido se separa por filtración y se cristaliza con EtOH, produciéndose 18: pf 182-184°C; HRMS (FAB) calculado para $C_{18}H_{23}FN_5O_2S$ ($M+H^+$) 392.1556, hallado 392.1550.

Ejemplo 6 Preparación de N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-[2-(metilaminocarbonilo)acetyl]-1-piperazinil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (22) (PNU-281328)

Paso 1



Una mezcla revuelta, en baño de hielo, de a (publicación PCT International Publication WO 98/54161) (20.0 g, 50.7 mmol), acetona (1500 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) se trata, durante 20 min, con una solución de cloruro de benciloxiacetilo (9.5 ml, 60.8 mmol) en acetona (150 ml). La mezcla se deja entibiar lentamente hasta temperatura ambiente (24°C) y se deja en reposo durante 18 horas. Se extrae con Et₂O y el extracto se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), y se concentra, produciéndose 25.4 g del producto b.

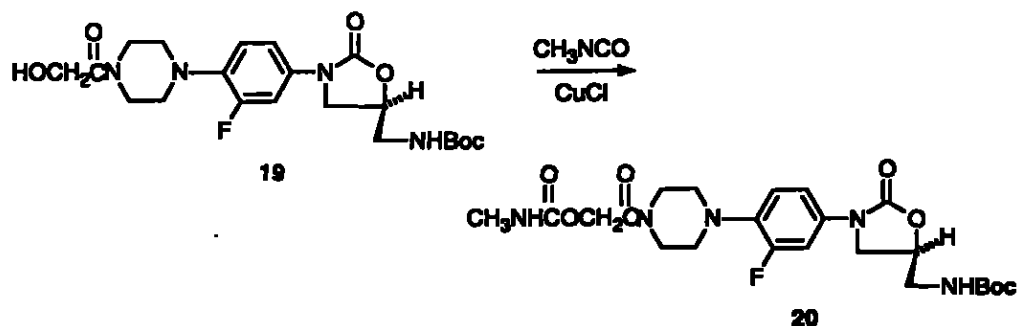
$\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (azepane ring) - $\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})$ - N (oxazolidinone ring) - $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (with NH-Boc group)

$\xrightarrow[\text{Pd/C}]{\text{H}_2}$

$\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (azepane ring) - $\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})$ - N (oxazolidinone ring) - $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (with NH-Boc group)

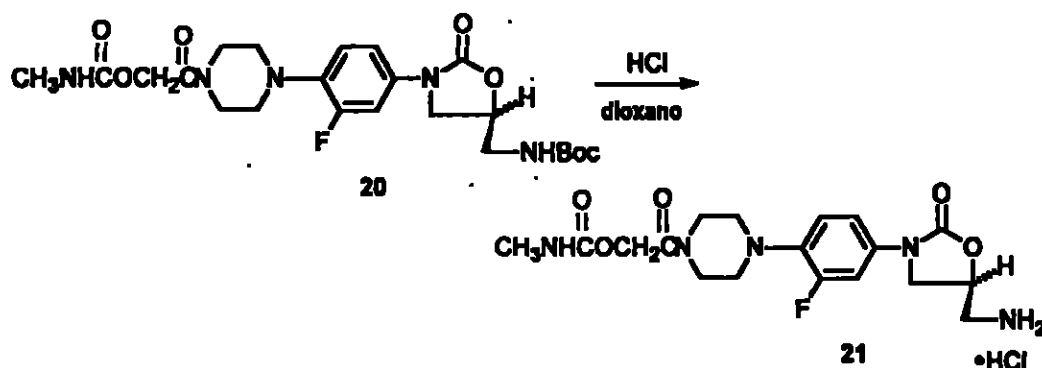
19

Paso 3



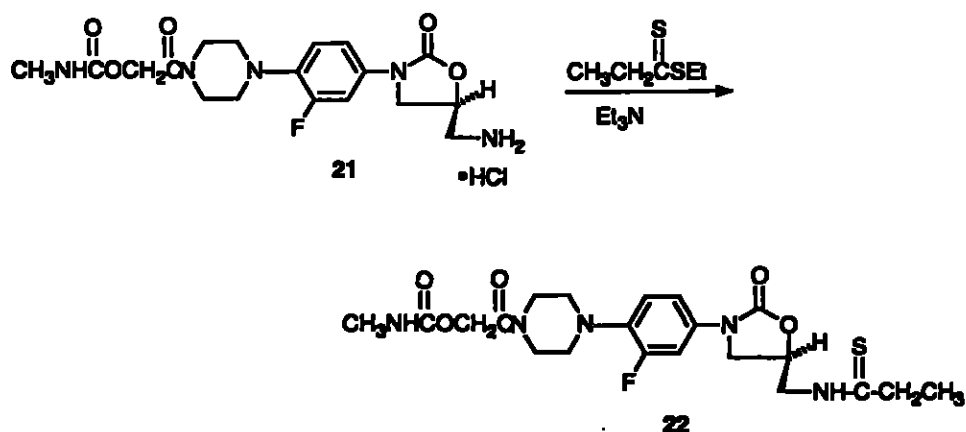
- 21 -

Paso 4



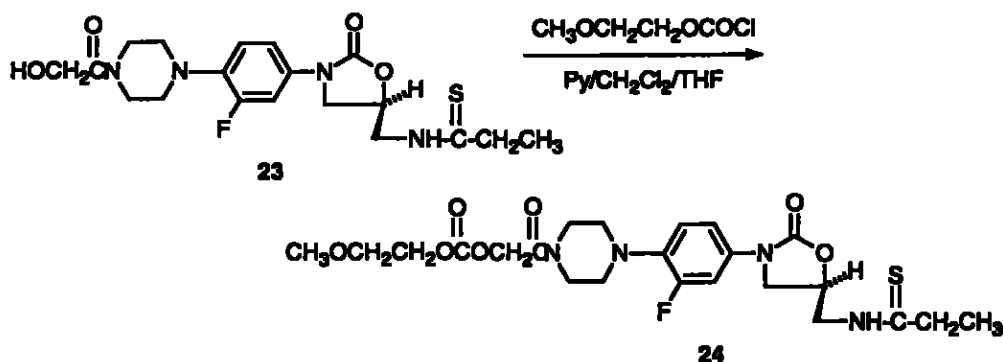
Una mezcla revuelta, en baño de hielo, de **20** (0.37 g, 0.726 mmol) en dioxano (10 ml) bajo nitrógeno se trata, gota a gota, con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (8 ml). La mezcla se mantiene en el baño de hielo durante 1 hora 15 minutos y a temperatura ambiente (24°C) durante 1 hora. Se diluye con una cantidad adicional de dioxano (10 ml), se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos, a 0°C durante 18 horas y a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentra al vacío para producir **21**: MS(ES) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

Paso 5



Una mezcla revuelta de **21** (0.20 g, 0.416 mmol), ditiopropionato de etilo (0.17 ml) y trietilamina (0.5 ml) en CH_2Cl_2 (20 ml) y MeOH (5 ml) se mantiene, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente (24°C) durante 21 horas y se concentra bajo una corriente de nitrógeno. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 2% MeOH- CH_2Cl_2 proporciona **22**: HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$) 482.1873, hallado 482.1873.

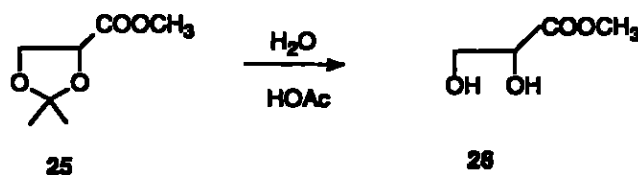
Ejemplo 7 Preparación de N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-[(2-metoxietoxi) carboniloxi]acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil) propantioamida (24) (PNU-276528)



Una mezcla revuelta, en baño de hielo, de 23 (puede prepararse según el procedimiento divulgado en la publicación PCT International Publication WO 98/54161) (0.212 g, 0.496 mmol) y piridina (0.2 ml, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y THF (5 ml) se trata, gota a gota, con cloroformato de 2-metoxietilo (0.069 g, 0.5 mmol) y se mantiene en el baño de hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente (24°C) durante 2 horas. Se agrega una cantidad adicional de cloroformato de 2-metoxietilo (0.07 ml); la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 3 horas y se vuelve a tratar con una cantidad adicional de cloroformato de 2-metoxietilo (0.1 ml). Esta mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. Se mezcla con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con CH_2Cl_2 . El extracto se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 2.5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporciona el producto que se cristaliza con EtOAc, produciéndose 0.185 g de 24: pf $150-151^\circ\text{C}$. Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}$: C, 52.46; H, 5.93; N, 10.64. Hallado: C, 52.45, H, 6.05; N, 10.61.

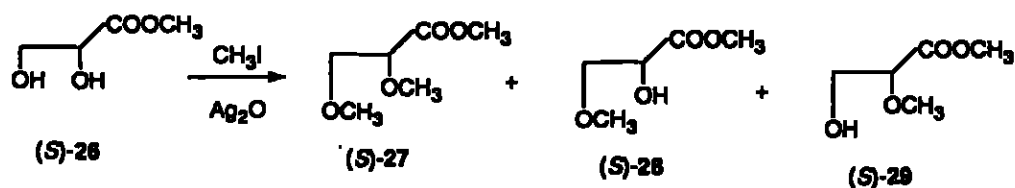
Ejemplo 8 Preparación de N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil) propantioamida (33) (PNU-272200).

Paso 1



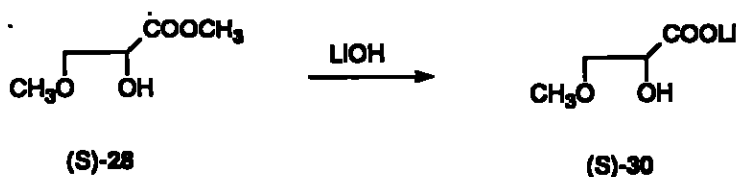
Una solución revuelta de metil (*S*)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato (**25**) (5.0 g, 0.031 mol) en ácido acético (10 ml) y agua (2.5 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentra al vacío para producir (*S*)- **26**.

Paso 2



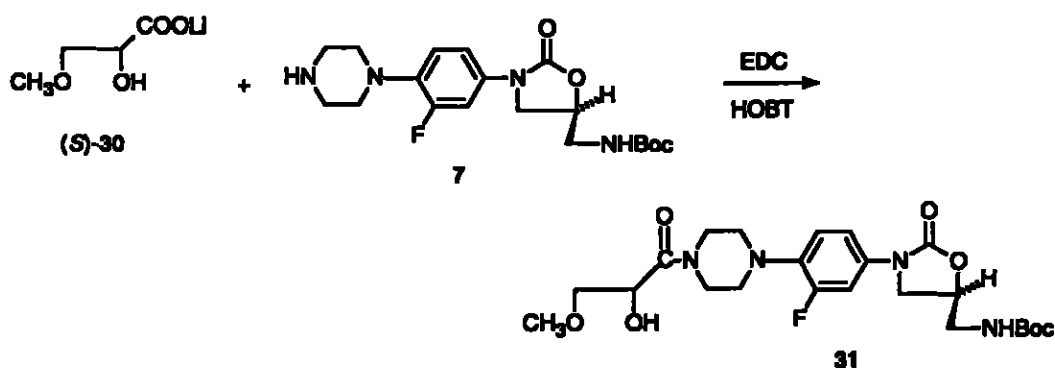
Una mezcla revuelta de (*S*)-**26** (1.0 g) del Paso 1 y yoduro de metilo (20 ml), bajo nitrógeno, se trata con óxido de plata (1.3 g) y tamices moleculares de 3A (2 g), y se entibia hasta 43°C durante 90 minutos. Se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice con mezclas de MeOH-CH₂Cl₂ que contienen 2-4% MeOH. Los productos que eluyen de la columna son (*S*)-**27** (0.15 g), (*S*)-**28** (0.08 g), y (*S*)-**29** (0.28 g).

Paso 3



Una mezcla revuelta de (*S*)-**28** (0.08 g, 0.6 mmol) y MeOH (3.0 ml) bajo nitrógeno, se trata con hidróxido de litio 1M (0.57 ml) y se mantiene a temperatura ambiente (24°C) durante 3 horas y bajo una corriente de nitrógeno durante 18 horas. Luego se concentra al vacío, produciéndose (*S*)-**30**.

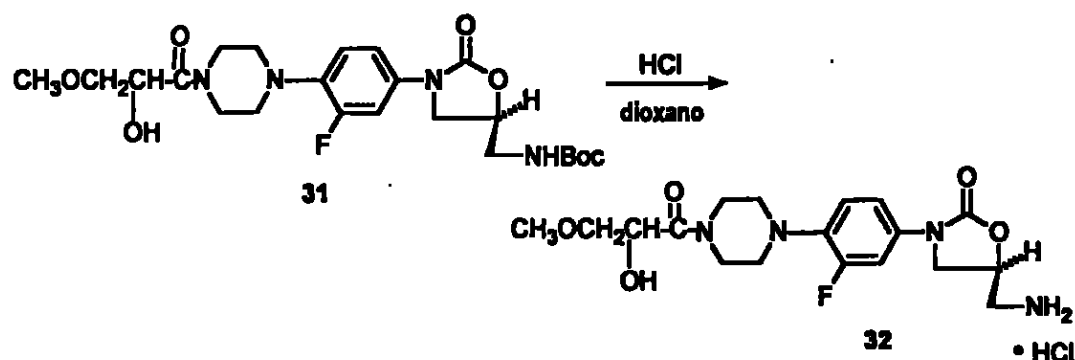
Paso 4



Una mezcla revuelta de **7** (0.237 g, 0.601 mmol), el producto ((*S*)-**30**) del Paso 3, HOBT 0.095 g (0.703 mmol) y DMF (4 ml), bajo nitrógeno, se trata con EDC (0.26 g, 1.36

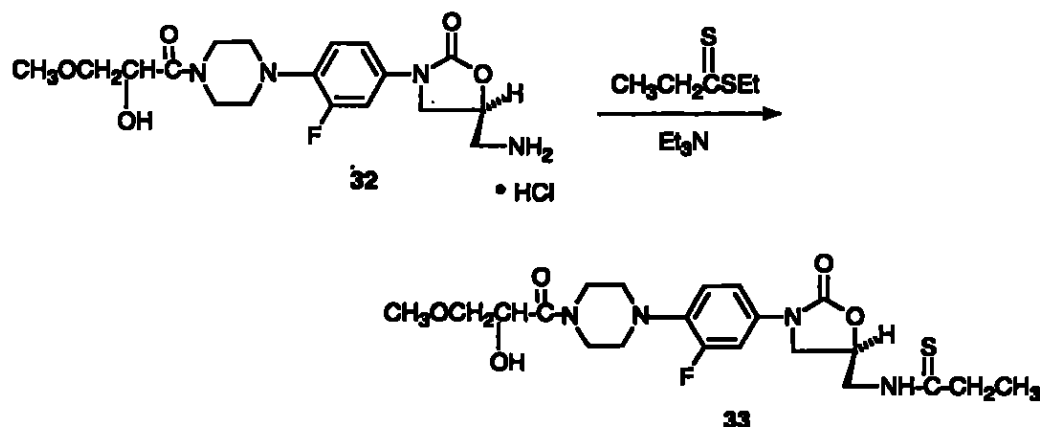
mmol), se mantiene a temperatura ambiente (24°C) durante 2.5 horas y se concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice con 2.5% MeOH-CH₂Cl₂, produciéndose 0.18 g de 31: MS(ES) *m/z* 497 (M+H⁺).

Paso 5



Una mezcla revuelta, enfriada en baño de hielo, de 31 (0.17 g, 0.342 mmol) en dioxano (10 ml) bajo nitrógeno, se trata gota a gota durante 3 minutos, con HCl 4 N frío en dioxano (10 ml) y se mantiene en el baño de hielo durante 50 minutos, a temperatura ambiente (24°C) durante 90 minutos y a 0°C durante 18 horas. Luego se concentra al vacío, produciéndose 32: MS(ES) *m/z* 397 (M+H⁺).

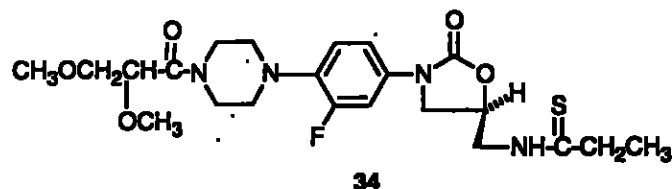
Paso 6



Una mezcla revuelta de 32 del Paso 5, trietilamina (0.5 ml, 3.5 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y THF (7 ml) bajo nitrógeno, se trata gota a gota con ditiopropionato de etilo (0.22 ml, 1.71 mmol) y se mantiene a temperatura ambiente (24°C) durante 72 horas. Se agrega una cantidad adicional de ditiopropionato de etilo (0.22 ml) y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentra. El residuo que todavía contiene 32 se mezcla con CH₂Cl₂ (10 ml), THF (7 ml), trietilamina (0.75 ml) y ditiopropionato de etilo (0.35 ml), se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentra. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 2.5% MeOH-CH₂Cl₂ proporciona 0.0457 g de

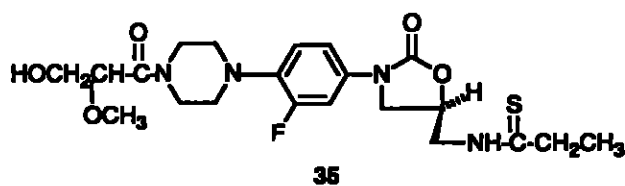
33: pf 190-191°C (con descomposición). Análisis calculado para $C_{21}H_{29}FN_4O_5S$: C, 53.83; H, 6.24; N, 11.96. Hallado: C, 53.59; H, 6.35; N, 11.83.

Ejemplo 9 Preparación de N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2,3-dimetoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (34) (PNU-272199)



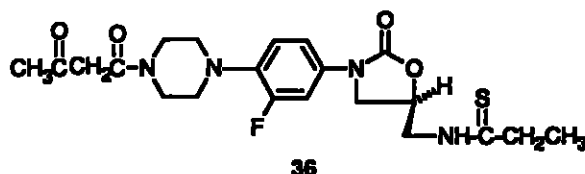
Como se describe en el Ejemplo 8, el éster ((S)-27, preparado en el Paso 2) se hidroliza con hidróxido de litio y se acopla con 7. La amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 2.5% MeOH-CH₂Cl₂ y se cristaliza con EtOAc-hexano, produciéndose 34: pf 140-142 °C (con descomposición). Análisis calculado para $C_{22}H_{31}FN_4O_5S$: C, 54.76; H, 6.47; N, 11.61. Hallado: C, 54.53; H, 6.54; N, 11.50.

Ejemplo 10 Preparación de N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-3-hidroxi-2-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil] propantioamida (35) (PNU-272198)



Como se describe en el Ejemplo 8, el éster ((S)-29 preparado en el Paso 2) se hidroliza con hidróxido de litio y se acopla con 7. La amida resultante se desprotege y se condensa con ditiopropionato de etilo. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 2.5% MeOH-CH₂Cl₂, produciéndose 35. Análisis calculado para $C_{21}H_{29}FN_4O_5S$: C, 53.83; H, 6.24; N, 11.96. Hallado: C, 53.71; H, 6.32; N, 11.85.

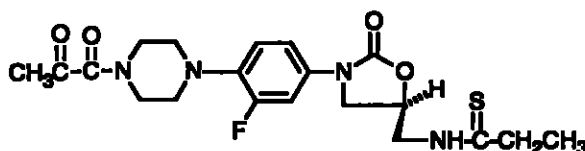
Ejemplo 11 Preparación de N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-acetoacetyl-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (36)



36

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6) la sal de litio del ácido acetilacético se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice, produciéndose 36: MS(ES) m/z 451 ($M+H^+$), 473 ($M+Na^+$).

Ejemplo 12 Preparación de N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-pyruviloil-1-piperazinil) fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (37) (PNU-264886)

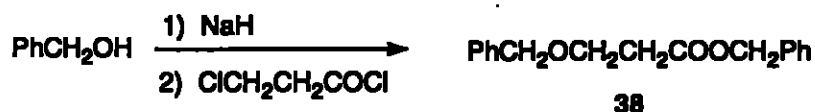


37

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), el ácido pirúvico se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 2% MeOH-CH₂Cl₂ y se cristaliza con EtOAc-hexano, produciéndose 37: pf 173-175 °C (con descomposición); MS(ES) m/z 437 ($M+H^+$), 459 ($M+Na^+$). Análisis calculado para C₂₀H₂₃FN₄O₄S·0.1 EtOAc; C, 54.97; H, 5.84; N, 12.57. Hallado: C, 55.05; H, 6.15; N, 12.12

Ejemplo 13 Preparación de N-((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(3-hidroxiopropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (43) (PNU-272690)

Paso 1

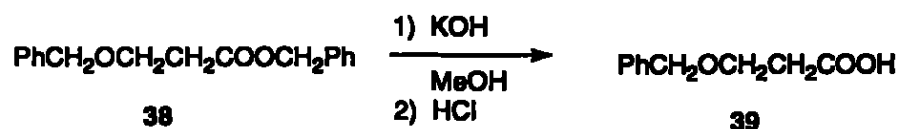


38

Una solución revuelta, enfriada en baño de hielo, de alcohol bencílico (4.0 mL, 0.0386 mol) en THF (20 mL) bajo nitrógeno, se trata por porciones y durante 40 minutos con una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite (1.6 g, 0.04 mol), se mantiene en el

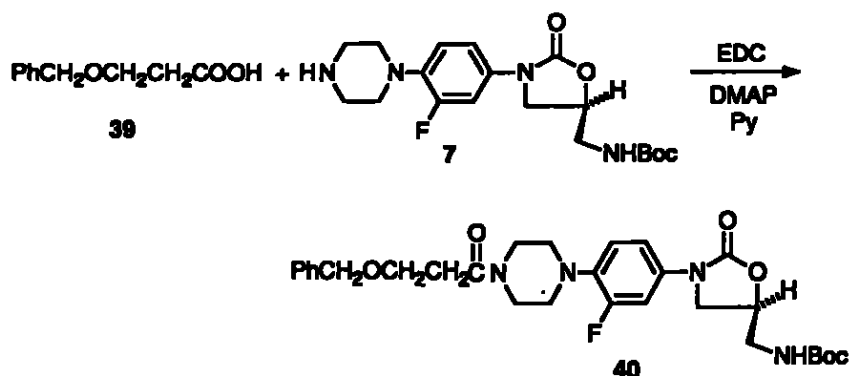
baño de hielo durante 20 minutos y se trata durante 5 minutos con una solución de cloruro de 3-cloropropionilo (1.50 mL, 0.0157 mol) en THF (3 mL). La mezcla se entibia lentamente hasta temperatura ambiente (24 °C), se mantiene durante 23 horas, se mezcla con cloruro de amonio saturado (15 mL) y agua helada, y se extrae con EtOAc. El extracto se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra, produciéndose 38: MS(ES) m/z 293 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Paso 2



Una solución revuelta, enfriada en baño de hielo, de 38 del Paso 1 en MeOH (50 mL) bajo nitrógeno, se trata con hidróxido de potasio (0.94 g, 0.0168 mol) y se mantiene en el baño de hielo durante 10 minutos, a temperatura ambiente durante 1 hora y a -20 °C durante 18 horas. Se trata con una cantidad adicional de hidróxido de potasio (0.98 g), se mantiene a temperatura ambiente durante 8.5 horas y a -20 °C durante 18 horas y se concentra al vacío. El residuo se mezcla con agua helada, se enfría en un baño de hielo y se trata con HCl 2 N hasta pH 3. Se extrae con EtOAc. El extracto se lava con NaOH 2 N y agua y el lavado se reacidifica con HCl 2 N y se extrae con EtOAc. El extracto se concentra para dar 1.48 g de 39: MS(ES) m/z 181 ($\text{M}+\text{H}^+$), 203 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

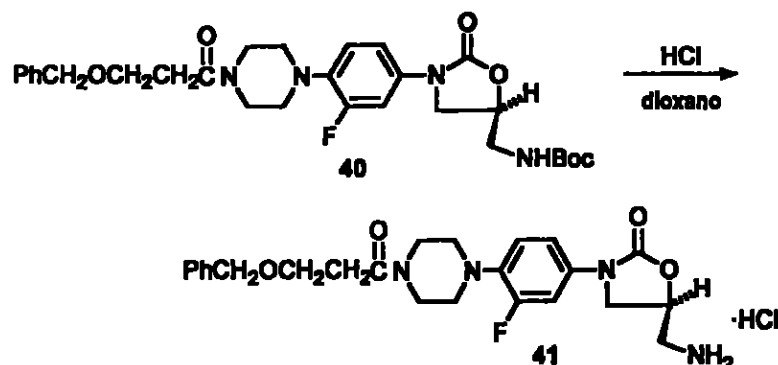
Paso 3



Una mezcla revuelta de 7 (0.5 g, 1.26 mmol) y piridina (6 mL) bajo nitrógeno, se trata con 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 8 mg), EDC (0.243 g, 1.26 mmol) y una solución de 39 (0.228 g, 1.26 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se mantiene a temperatura ambiente (24 °C) durante 2 horas 20 minutos. Se concentra al vacío y el residuo se mezcla con CH_2Cl_2 , se lava con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se

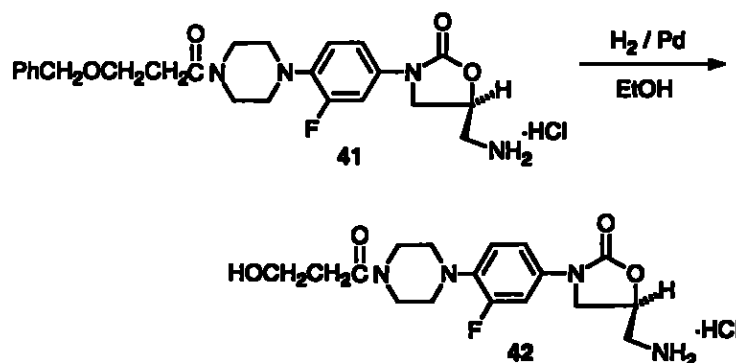
concentra. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 2.5% MeOH-CH₂Cl₂ proporciona 0.43 g de 40: MS(ES) *m/z* 557 (M+H⁺), 579 (M+Na⁺).

Paso 4



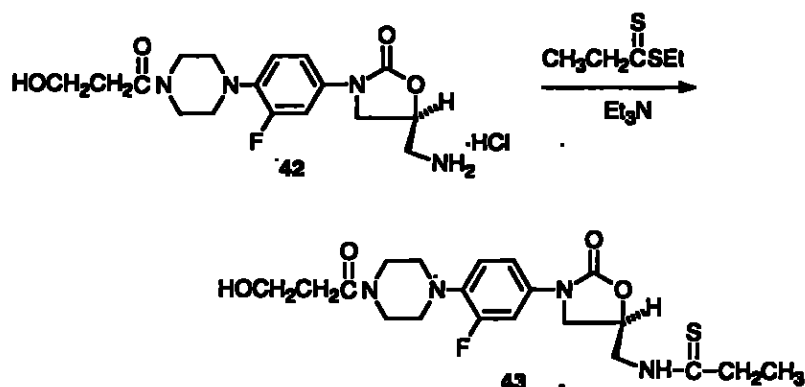
Una solución revuelta, enfriada en baño de hielo, de 40 (0.43 g, 0.772 mmol) en dioxano (12 mL) bajo nitrógeno, se trata con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 mL), gota a gota, durante 3 minutos. Se entibia hasta temperatura ambiente (24 °C) durante 90 minutos, se mantiene durante 3 horas 30 minutos y se concentra, produciéndose 0.43 g de 41.

Paso 5



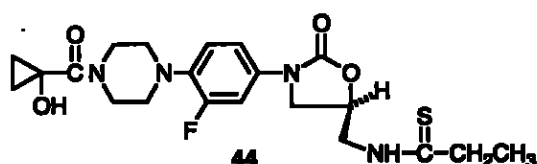
Una mezcla de 41 (0.21 g), catalizador de paladio al 10% en carbón (0.17 g) y EtOH (50 mL) se hidrogena a una presión inicial de 44 p.s.i. durante 90 minutos, se trata con una cantidad adicional de catalizador (0.1 g) y se hidrogena a una presión inicial de 40 p.s.i. durante 22 horas. Se filtra y el sólido se lava con MeOH. Los filtrados se concentran y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice con mezclas de MeOH-NH₄OH-CH₂Cl₂ que contienen 5-7.5% MeOH y 0.25-0.5% NH₄OH, produciéndose 0.07 g de 42: MS(ES) *m/z* 367 (M+H⁺).

Paso 6



Una mezcla revuelta de 42 (0.07 g, 0.19 mmol), CH_2Cl_2 (8 mL) y THF (8 mL) se trata con trietilamina (0.20 mL) y ditiopropionato de etilo (0.08 mL) y se mantiene a temperatura ambiente (24 °C) durante 24 horas, a 45 °C durante 7.5 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se concentra y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice con mezclas de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ que contienen 2-3.5% MeOH. El producto (43) tuvo un peso de 0.057 g: HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 439.1815, hallado 439.1812.

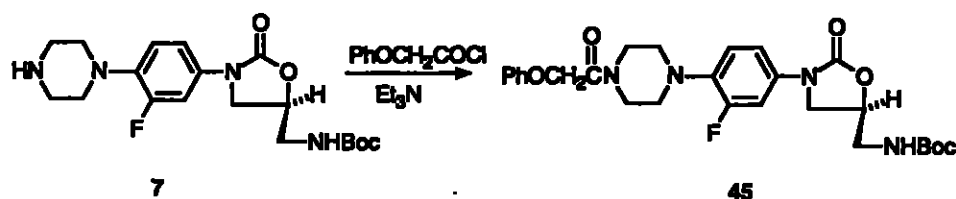
Ejemplo 14 Preparación de N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]propantioamida (44) (PNU-251110)



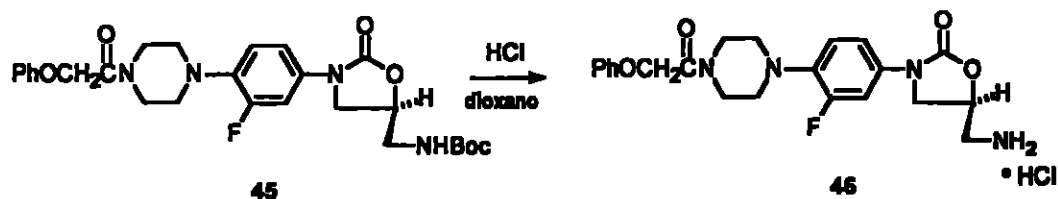
Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), se acopla el ácido 1-hidroxi-1-ciclopropanocarboxílico con 7 y la amida resultante se desprotege, y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con mezclas de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ que contienen 2-12% MeOH y por cristalización con $\text{MeOH}-\text{EtOAc}$, produciéndose 44: pf 185-186 °C (con descomposición); MS(ES) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}^+$), 473 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 55.99; H, 6.04; N, 12.44. Hallado: C, 55.78; H, 6.09; N, 12.18.

Ejemplo 15 Preparación de N-[[[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(2-fenoxiacetil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]propantioamida (47)

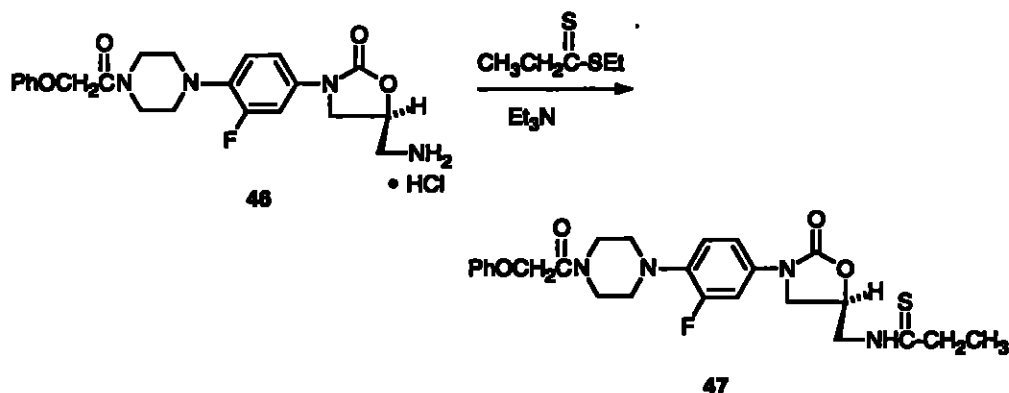
(PNU-251037)

Paso 1

Una solución revuelta, enfriada en baño de hielo, de 7 (0.5 g, 1.26 mmol) y trietilamina (0.385 ml, 2.76 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml), bajo nitrógeno, se trata gota a gota con una solución de cloruro de fenoxiacetilo (0.35 ml, 2.52 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) y se mantiene en el baño de hielo durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La cristalización del residuo con MeOH-EtOAc proporciona 0.53 g de 45: MS(ES) m/z 529 ($\text{M}+\text{H}^+$), 551 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Paso 2

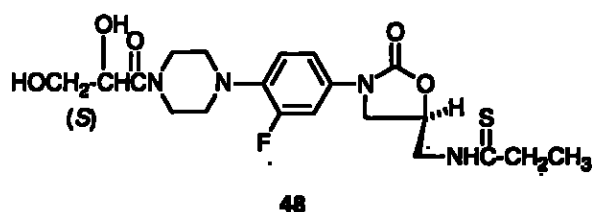
Como se describe en el Ejemplo 8 (Paso 5), el compuesto 45 se desprotege con ácido clorhídrico en dioxano, produciéndose 46: MS(ES) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3

Como se describe en el Ejemplo 8 (Paso 6), el clorhidrato de la amina (46) se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-THF}$. El producto se somete a cromatografía en gel de sílice con 2.5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ y se cristaliza con EtOAc ,

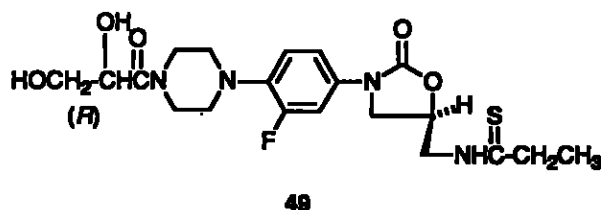
produciéndose 47: pf 171-172°C; MS(ES) m/z 501 ($M+H^+$), 523 ($M+Na^+$). Análisis Calculado para $C_{25}H_{29}FN_4O_4S$: C, 59.98; H, 5.84; N, 11.19. Hallado: C, 59.59; H, 5.89; N, 11.03.

Ejemplo 16 Preparación de N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[4-((2*S*)-2,3-dihidroxiopropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (48) (PNU-248440)



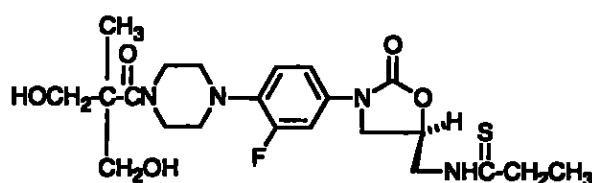
Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), la sal de calcio del ácido L-glicérico dihidratado se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 7.5% MeOH-EtOAc, produciéndose 48: pf 142°C (con descomposición); MS(ES) m/z 455 ($M+H^+$), 477 ($M+Na^+$). Análisis Calculado para $C_{20}H_{27}FN_4O_5S \cdot 0.3$ EtOAc: C, 52.94; H, 6.15; N, 11.65. Hallado: C, 52.75; H, 6.02; N, 11.53.

Ejemplo 17 Preparación de N-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-[4-((2*R*)-2,3-dihidroxiopropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida (49) (PNU-248438)



Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), la sal de calcio del ácido D-glicérico dihidratado se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 7.5% MeOH- CH_2Cl_2 y se cristaliza con EtOAc-hexano, produciéndose 49: pf 132°C (con descomposición); MS(ES) m/z 455 ($M+H^+$), 477 ($M+Na^+$). Análisis Calculado para $C_{20}H_{27}FN_4O_5S \cdot 0.5 H_2O$: C, 51.88; H, 6.09; N, 12.09; H_2O , 3.88. Hallado: C, 51.77; H, 6.09; N, 11.96; H_2O , 3.85.

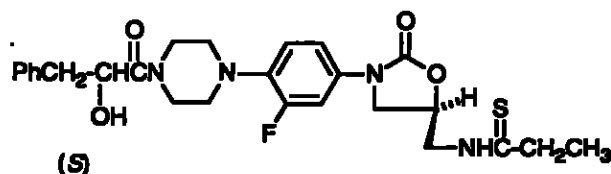
Ejemplo 18 Preparación de N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (50) (PNU-248437)



50

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 5% MeOH-CH₂Cl₂ y se cristaliza con MeOH-EtOAc-hexano, produciéndose 50: pf 202-203°C (con descomposición); MS(ES) *m/z* 483 (M+H⁺), 502 (M+Na⁺). Análisis Calculado para C₂₂H₃₁FN₄O₅S: C, 54.76; H, 6.47; N, 11.61. Hallado: C, 54.38; H, 6.54; N, 11.43.

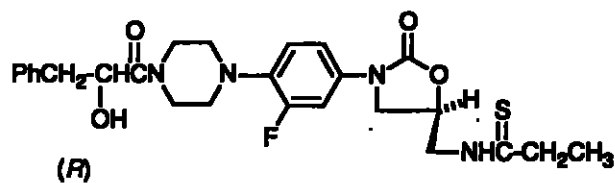
Ejemplo 19 Preparación de N-[[[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (51) (PNU-246967)



51

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), el ácido L-3-fenilacético se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 2.5% MeOH-CH₂Cl₂ y se cristaliza con EtOAc-hexano, produciéndose 51: pf 174-175°C. Anal calculado para C₂₆H₃₁FN₄O₄S: C, 60.68; H, 6.07; N, 10.89. Hallado: C, 60.56; H, 6.17; N, 10.68.

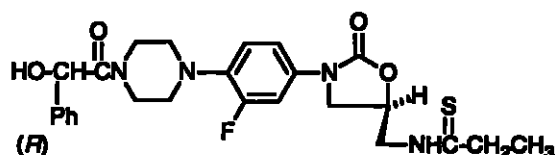
Ejemplo 20 Preparación de N-[[[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (52) (PNU-246966)



52

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), el ácido D-3-fenil-láctico se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 2.5 % MeOH-CH₂Cl₂ y se cristaliza con EtOAc-hexano, produciéndose 52: pf 128-130°C (con descomposición). Análisis Calculado para C₂₆H₃₁FN₄O₄S: C, 60.68; H, 6.07; N, 10.98. Hallado: C, 60.50; H, 6.17; N, 10.80.

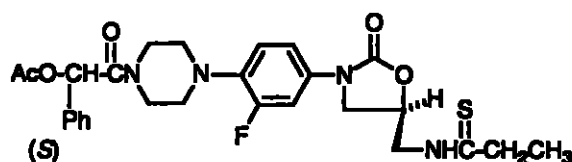
Ejemplo 21 Preparación de N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (53) (PNU-245689)



53

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), el ácido (R)-(-)-mandélico se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con mezclas de MeOH-CH₂Cl₂ que contienen 2-3.5 % MeOH, produciéndose 53: HRMS (FAB) calculado para C₂₅H₃₀FN₄O₄S (M+H⁺) 501.1971, hallado: 501.1980.

Ejemplo 22 Preparación de N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2-acetoxi-2-fenilacetil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida (54) (PNU-245878)



54

Como se describe en el Ejemplo 8 (Pasos 4-6), el ácido (S)-(+)-O-acetilmandélico se acopla con 7 y la amida resultante se desprotege y se deja reaccionar con ditiopropionato de etilo y trietilamina. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice con 2%

6296.1

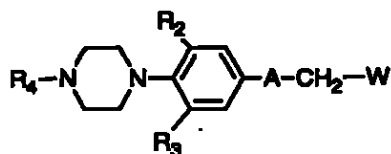
41

MeOH-CH₂Cl₂ , produciéndose 54: HRMS (FAB) calculado para C₂₇H₃₂FN₄O₅S (M+H⁺)
543.2077, hallado: 543.2063.

ASEVERACIONES — REIVINDICACIONES.

Se asevera lo siguiente:

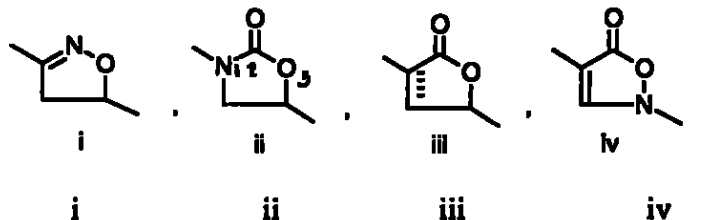
1. Un compuesto de fórmula I



I

o su sal farmacéuticamente aceptable en donde:

A es una estructura i, ii, iii o iv:



W es $\text{NHC}(=\text{S})\text{R}_1$, o $-\text{Y}-\text{het}$; siempre que cuando A es una estructura iv, W no es $-\text{Y}-\text{het}$;

Y es NH, O, o S;

R^1 es

- (a) H,
- (b) NH_2 ,
- (c) NHC_{1-4} alquilo,
- (d) C_{1-4} alquenilo,
- (e) OC_{1-4} alquilo,
- (f) SC_{1-4} alquilo,
- (g) $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, o
- (h) C_{1-4} alquilo, opcionalmente substituido con 1-3 F, 1-2 Cl o CN;

R_2 y R_3 son independientemente H, F, Cl o C_{1-2} alquilo;

R_4 es

- (a) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CR}_5\text{R}_6-\text{O}-\text{R}_7$,
- (b) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n-\text{CH}_3$,
- (c) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_8)\text{CH}_3$,
- (d) $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}_9$,
- (e) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_{10}$,

- (f) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$,
 (g) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{CH}_3$,
 (h) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OR}_{14}$, o
 (i) $-\text{CN}$;

R_5 es H;

R_6 es fenilo, bencilo, CH_2OH o CH_2OCH_3 ; o

R_5 y R_6 conjuntamente forman C_{3-5} cicloalquilo;

R_7 es H, CH_3 o C_{1-4} alcanoilo;

R_8 es H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcanoilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alquilo o $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alquilo;

R_9 es C_{1-4} alquilo, $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$, $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, OC_{1-4} alquilo, o $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;

R_{10} es fenilo, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, o
 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$;

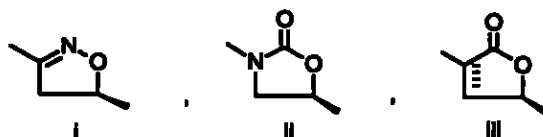
R_{11} es H, fenilo, bencilo, CH_3 o $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$;

R_{12} y R_{13} son independientemente H o C_{1-3} alquilo; o R_{12} y R_{13} conjuntamente forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, en donde dicho heterociclo saturado además puede contener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de un grupo integrado por O, $\text{S}(\text{O})_n$ o NR_7 ;

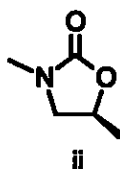
R_{14} es H, CH_3 o bencilo;

n es 0, 1 ó 2; y m es 0 ó 1.

2. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 1 en donde A es una configuración óptica de la estructura i, ii o iii:



3. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 1 en donde A es una configuración óptica de la estructura ii:



4. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 3 en donde R_1 es C_{1-4} alquilo.
5. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 3 en donde R_1 es etilo.
6. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 3 en donde R_2 y R_3 son independientemente H o F.
7. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 3 en donde por lo menos uno de R_2 o R_3 es H, y el otro es F.
8. Un compuesto de fórmula I según la aseveración 3 en donde R_4 es
 - (a) $C(=O)-CH(CH_2\text{-fenil})(OH)$,
 - (b) $C(=O)-CH_2-SO_2-CH_3$,
 - (c) $C(=O)-CH(OH)(CH_2OH)$,
 - (d) $C(=O)-C(=O)-CH_3$,
 - (e) $C(=O)-CH(OH)(CH_2-O-CH_3)$,
 - (f) $C(=O)-CH_2CH_2-OH$,
 - (g) $C(=O)-CH_2-O-CO_2-(CH_2)_2-OCH_3$,
 - (h) $C(=S)-CH_3$ o
 - (i) CN.
9. Un compuesto de la aseveración 3 que es
 - (a) N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfinil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
 - (b) N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfanil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
 - (c) N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfonil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}propantioamida,
 - (d) N-({(5S)-3-[4-(4-etantiolil-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)propantioamida,
 - (e) N-({(5S)-3-[4-(4-ciano-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)propantioamida,

- (f) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilaminocarboniloxi)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (g) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-[(2-metoxietoxi)carboniloxi]acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (h) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (i) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2,3-dimetoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (j) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-3-hidroxi-2-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (k) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-acetoacetil-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (l) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-pyruvoil-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (m) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(3-hidroxiopropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (n) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (o) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(2-fenoxiacetil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (p) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-((2S)-2,3-dihidroxiopropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (q) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-((2R)-2,3-dihidroxiopropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (r) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (s) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (t) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida,
- (u) N-(((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1-piperazinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)propantioamida, o

- (v) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2S)-2-acetoxi-2-fenilacetil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida.

10. Un compuesto de la aseveración 3 que es

- (a) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-(metilsulfonil)acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida, o
- (b) N-(((5S)-3-[4-(4-etantiolil-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida.

11. Un compuesto de la aseveración 3 que es

N-(((5S)-3-[4-(4-ciano-1-piperazinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida.

12. Un compuesto de la aseveración 3 que es

- (a) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-{4-[2-[(2-metoxietoxi)carboniloxi]acetil]-1-piperazinil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida,
- (b) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2S)-2-hidroxi-3-metoxipropanoil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida,
- (c) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-(3-hidroxipropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida,
- (d) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-((2S)-2,3-dihidroxipropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida,
- (e) N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-[4-((2R)-2,3-dihidroxipropanoil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida, o
- (f) N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-1-piperazinil]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida.

13. Un compuesto de la aseveración 3 que es

N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-pyruvoil-1-piperazinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]propantioamida,

14. Uso de un compuesto de fórmula I como se indica en la aseveración 1 para la fabricación de compuestos medicinales destinados al tratamiento de infecciones microbianas en un mamífero.
15. El uso de la aseveración 14 en donde dicho compuesto de fórmula I se administra al mamífero por vía oral, parenteral, transdérmica, o tópica, en una composición farmacéutica.
16. El uso de la aseveración 15 en donde dicho compuesto se administra en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.
17. El uso de la aseveración 15 en donde dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.
18. Un uso para el tratamiento de infecciones microbianas de la aseveración 14 en donde la infección es una infección de la piel.
19. Un uso para el tratamiento de infecciones microbianas de la aseveración 14 en donde la infección es una infección de los ojos.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la aseveración 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se retiraron Folios 49 y 50
tarjetas

23-03-01

folio 48 extracto de
publicación 202050
Dic. 2 . 2007

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

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 [☐]

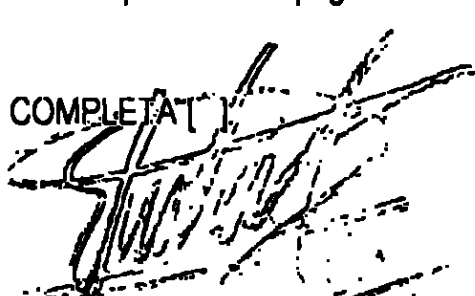
INCOMPLETA [☐]

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



32
99

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-9443.

Fecha: 29 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 29 de noviembre de 1996,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de documento N° 305, obra el
documento N° 17.109 conferido por
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan.
E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.
Facultad para desistir si.

Revisado _____.

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

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	01-9443
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1013
	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).

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

05 ABR. 2001

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de ésta 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@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia