



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-21466

54. TÍTULO

"Oxazolidinona y/o Como Agentes
Antibacteriales"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 263/24

71. SOLICITANTE

Astrazeneca AB

DOMICILIO

Södertälje, Suecia

74. APODERADO

José Antonio Floreda

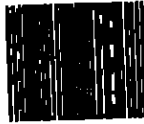
22. BOGOTÁ, D. C.,

04-03-2004

202099

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



34 021466 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04021466 00000000 Folios: 219
Fecha (A/C): 2004-03-09 17:09:55
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **GRAVESTOCK, Michael, Barry; HALES, Neil, James; SWAIN, Michael, Lingard; HAUCK, Sheila, Irene y MILLS, Stuart, Dennett.**

Dirección: 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 y Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Gran Bretaña.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/GB 02/04120Fecha: 09/09/02Publicación Internacional No. WO 03/022824 A1Fecha: 20/03/03

⑥

Título (54) "OXAZOLIDINONA Y/O ISOXAZOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 263/24

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB y
GB

(32) Fecha

11-09-01 y
04-07-02

(31) Número de Solicitud

0121942.7 y
0215420.1

⑨

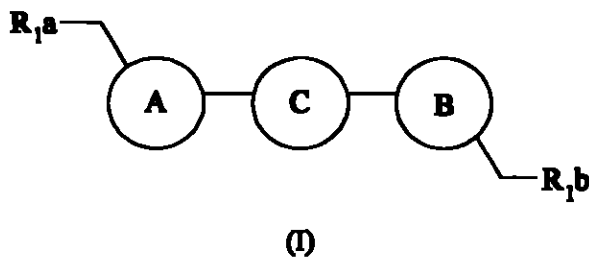
Comprobante de Pago No. 04-13,731Fecha: 23-02-04

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio . como fue originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04821466 00000000 Folios: 219
Fecha (VPS): 2004-03-09 17:09:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 13,731
FECHA : FEBRERO 23 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21912935	23/02/2004	4,353,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. 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 pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

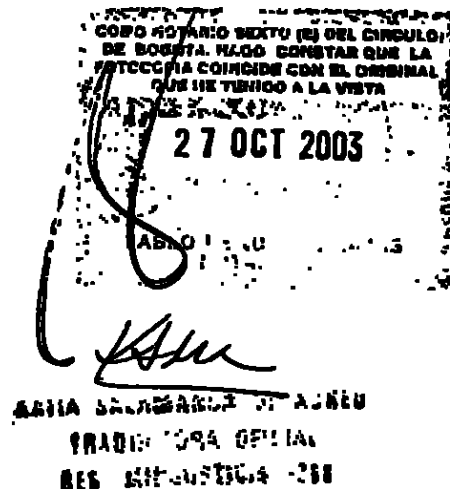
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como **Notario Público** de **Estocolmo, Suecia**.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENCA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Maria Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día **19 de septiembre del 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)

Jefe de Legalizaciones

Santafé de Bogotá, D.C.

SE AGUINE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

SEP 20 A 11:32

SEP 20

RECEIVED
DIRECCION DE INVESTIGACIONES

COMO HAYARIO DEPTO (A) DEL CRIMIN
ADMONSTR. HAZO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENEN A LA VISTA
27 OCT 2003
PABLO M. S. JAC
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538668
RECEIVED
DIRECCION DE INVESTIGACIONES

6
L. abalg Tfirmados: AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en
S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y unparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

heraby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case, of opposition, where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by anyone of them appointed may do for our benefit.

27 OCT 2003

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu
Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América STATE OF SWEDEN
Estado de 27 OCT 2000
Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de Ago. de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de Suecia,
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estados Unidos de América, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America STATE OF SWEDEN
State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 10, 2000,
Came SONYA CELEBIOGLU
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, United States
of America, domiciled at the City of SODERTALJE,
County of , State of SWEDEN,
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de
_____, Estados Unidos de América,
_____ ocmicallada en _____, Estado de _____
_____, Estados Unidos de América; y

COMO NOTARIO CERTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCURRE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2003

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CONSUL DE COLOMBIA

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Aun-Nario Boyde, Notario Publico
Estocolmo, Suecia.....

M. Smith

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares



PAGADO	
Impuesto de Timbre	<i>Siete</i> dólares US\$ <i>7</i>
Derechos Consulares	<i>Quince</i> dólares US\$ <i>15</i>

EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor *Sonya Celebioglu*

.....
quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de *Coordinadora*

de la Sociedad *Agencia Comercio Arts*
27 OCT 2003

que existe de conformidad con las leyes de *Suecia*

PABLO
según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

M. Smith

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	<i>Siete</i> dólares US\$ <i>7</i>
Derechos Consulares	<i>Cien</i> dólares US\$ <i>100</i>



NO SE PUEDE
RESPONSABILIZAR DEL TEXTO
1999 SEP 14 12:51
DEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

LA FIRMA MARCA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS
36936
SERVICIO DE LEGALIZACIONES

Expediente No		04021466	No de Follo
Item		No de unidades	3
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: No contiene Arte Final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 02/04120

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 CO7D263/24 A61K31/422 CO7D413/12 CO7D413/14 A61P31/04
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 CO7D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, CHEM ABS Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 352 781 A (DU PONT) Enero 31 de 1990 (1990-01-31) reivindicaciones 1	1-20
A	PAE A N ET AL: "Síntesis y actividad in vitro de nuevos agentes antibacteriales de oxazolidinona que tienen isoxazoles sustituidos" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Vol 9, no. 18, septiembre 20, 1999 (1999-09-20), páginas 2679-2684, XP004179951 ISSN: 0960-894X todo el documento	1-20

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

28 de Noviembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/12/2002

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patontlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

LAURO, P

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB02/04120

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 93 23384 A (UPJOHN CO ; HUTCHINSON DOUGLAS K (US); BRICKNER STEVEN JOSEPH (US);) Noviembre 25, 1993 (1993-11-25) Página 1-3 	1-20
PX	WO 01 94342 A (DONG A PHARM CO LTD; CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE J) Diciembre 13, 2001 (2001-12-13) reivindicación 1; ejemplo 143 	1-20

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 02/04120

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0352781 A	31-01-1990	US 4948801 A	14-08-1990
		AU 622465 B2	09-04-1992
		AU 3911589 A	01-02-1990
		CA 1337526 A1	07-11-1995
		DK 374389 A	30-01-1990
		EP 0352781 A2	31-01-1990
		FI 893618 A	30-01-1990
		HU 58062 A2	28-01-1992
		IE 892438 L	29-01-1990
		JP 2124877 A	14-05-1990
		JP 2899319 B2	02-06-1999
		NO 893076 A	30-01-1990
		NZ 230108 A	25-10-1991
		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
		US 5254577 A	19-10-1993
		ZA 8905778 A	27-03-1991
WO 9323384 A	25-11-1993	AT 219770 T	15-07-2002
		AU 668733 B2	16-05-1996
		AU 4287793 A	13-12-1993
		CA 2133079 A1	25-11-1993
		CN 1079964 A,B	29-12-1993
		CZ 9402505 A3	16-08-1995
		DE 69332061 D1	01-08-2002
		DE 69332061 T2	07-11-2002
		DK 640077 T3	14-10-2002
		EP 0640077 A1	01-03-1995
		FI 945246 A	08-11-1994
		HU 72296 A2	29-04-1996
		HU 9500659 A3	28-11-1995
		IL 105555 A	15-07-1998
		JP 3255920 B2	12-02-2002
		JP 7506829 T	27-07-1995
		MX 9302665 A1	01-11-1993
		NO 944237 A	04-01-1995
		PL 174909 B1	30-10-1998
		PL 174850 B1	30-09-1998
		RU 2105003 C1	20-02-1998
		SK 133794 A3	07-06-1995
		WO 9323384 A1	25-11-1993
		US 5547950 A	20-08-1996
		US 5700799 A	23-12-1997
		ZA 9302855 A	24-10-1994
WO 0194342 A	13-12-2001	AU 5889701 A	17-12-2001
		WO 0194342 A1	13-12-2001

18
12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/GB 02/04120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D263/24 A61K31/422 C07D413/12 C07D413/14 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 352 781 A (DU PONT) 31 January 1990 (1990-01-31) claim 1	1-20
A	PAE A N ET AL: "Synthesis and in vitro activity of new oxazolidinone antibacterial agents having substituted isoxazoles" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 18, 20 September 1999 (1999-09-20), pages 2679-2684, XP004179951 ISSN: 0960-894X the whole document	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2002

Date of mailing of the international search report

06/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lauro, P

~~18~~
73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 02/04120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 23384 A (UPJOHN CO ; HUTCHINSON DOUGLAS K (US); BRICKNER STEVEN JOSEPH (US);) 25 November 1993 (1993-11-25) page 1-3	1-20
P,X	WO 01 94342 A (DONG A PHARM CO LTD ; CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE J) 13 December 2001 (2001-12-13) claim 1; example 143	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/GB 02/04120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0352781	A	31-01-1990	US 4948801 A 14-08-1990
			AU 622465 B2 09-04-1992
			AU 3911589 A 01-02-1990
			CA 1337526 A1 07-11-1995
			DK 374389 A 30-01-1990
			EP 0352781 A2 31-01-1990
			FI 893618 A 30-01-1990
			HU 58062 A2 28-01-1992
			IE 892438 L 29-01-1990
			JP 2124877 A 14-05-1990
			JP 2899319 B2 02-06-1999
			NO 893076 A 30-01-1990
			NZ 230108 A 25-10-1991
			PT 91315 A 08-02-1990
			US 5130316 A 14-07-1992
			US 5043443 A 27-08-1991
			US 5254577 A 19-10-1993
			ZA 8905778 A 27-03-1991
WO 9323384	A	25-11-1993	AT 219770 T 15-07-2002
			AU 668733 B2 16-05-1996
			AU 4287793 A 13-12-1993
			CA 2133079 A1 25-11-1993
			CN 1079964 A ,B 29-12-1993
			CZ 9402505 A3 16-08-1995
			DE 69332061 D1 01-08-2002
			DE 69332061 T2 07-11-2002
			OK 640077 T3 14-10-2002
			EP 0640077 A1 01-03-1995
			FI 945246 A 08-11-1994
			HU 72296 A2 29-04-1996
			HU 9500659 A3 28-11-1995
			IL 105555 A 15-07-1998
			JP 3255920 B2 12-02-2002
			JP 7506829 T 27-07-1995
			MX 9302665 A1 01-11-1993
			NO 944237 A 04-01-1995
			PL 174909 B1 30-10-1998
			PL 174850 B1 30-09-1998
			RU 2105003 C1 20-02-1998
			SK 133794 A3 07-06-1995
			WO 9323384 A1 25-11-1993
			US 5547950 A 20-08-1996
			US 5700799 A 23-12-1997
			ZA 9302855 A 24-10-1994
WO 0194342	A	13-12-2001	AU 5889701 A 17-12-2001
			WO 0194342 A1 13-12-2001

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

20 de Marzo de 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/022824 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D
4263/24, A61K 31/422, CO 7 D 413/12, 413/14, A61 P
31/04(74) Agente: PHILLIPS, Neil, Godfrey, Alasdair; Astrazeneca,
Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB02/04120

(22) Fecha de Registro Internacional: 09 de septiembre de
2002 (09.09.2002)

(23) Idioma de registro: Inglés

(24) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0121942.7 11 de septiembre de 2001 (11.09.2001) GB
0215420.1 4 de julio de 2002 (04.07.2002) GB(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto MG, US):
ASTRAZENECA AB/[SE/SE]; S-151 85 Sodertälje
(SE).(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiatica
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicado:

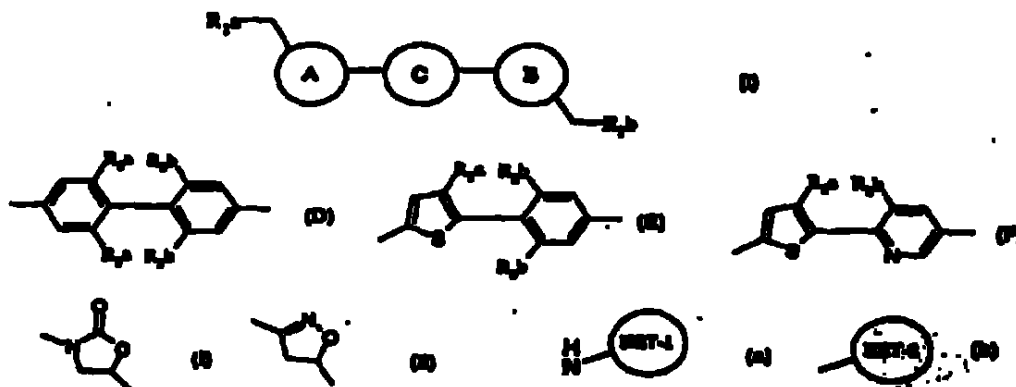
— con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED (GB/GB); 15 Stanhope Gate, London, Greater London W
1 Y 6LN (GB).Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
GRAVESTOCK, Michael, Barry [GB/US]; 35
Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). HALES,
Neil, James [GB/US]; 35 Gatehouse Drive, Waltham,
MA 02451 (US). SWAIN, Michael, Lingard [GB/GB];
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4 TG (GB).
HAUCK, Sheila, Irene [US/US]; 35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451 (US). y MILLS, Stuart Dennett
[GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK 10
4T (GB).

(54) Título: OXAZOLIDINONA Y/O ISOXAZOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIALES



(57) Resumen: Se describen compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster hidrolizable in vivo de los mismos, y compuestos como los mostrados en la Fórmula (I) en donde C es por ejemplo (D), (E), (F); en donde A y B son seleccionados independientemente de (i) y (ii), $R_{1,a}$ a $R_{1,b}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y flúor; $R_{1,a}$ y $R_{1,b}$ son seleccionados independientemente de, por ejemplo, hidroxilo, $-NHC(=W)R_{1,c}$, (a) y (b); en donde W es O ó S; $R_{1,c}$ es, por ejemplo, hidrogeno amino alquilo (C 1-4); HET-1 es, por ejemplo, un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado; HET-2 es, por ejemplo, un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado, de 5 miembros N-enlazado; son útiles como agentes antibacteriales; y procesos para su manufactura y composición farmacéuticas que los contienen.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/022824 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 263/24,
A61K 31/422, C07D 413/12, 413/14, A61P 31/04[US/US]; 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451
(US). MILLS, Stuart, Densett [GB/GB]; Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/04120

(74) Agent: PHILLIPS, Neil, Godfrey, Alasdair, As-
trazeneca, Global Intellectual Property, Mereside, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(22) International Filing Date:

9 September 2002 (09.09.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0121942.7 11 September 2001 (11.09.2001) GB
0215420.1 4 July 2002 (04.07.2002) GB(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) Applicant (*for all designated States except MG, US*): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertalje (SE).(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (*for MG only*): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1Y 6LN (GB).

(72) Inventors; and

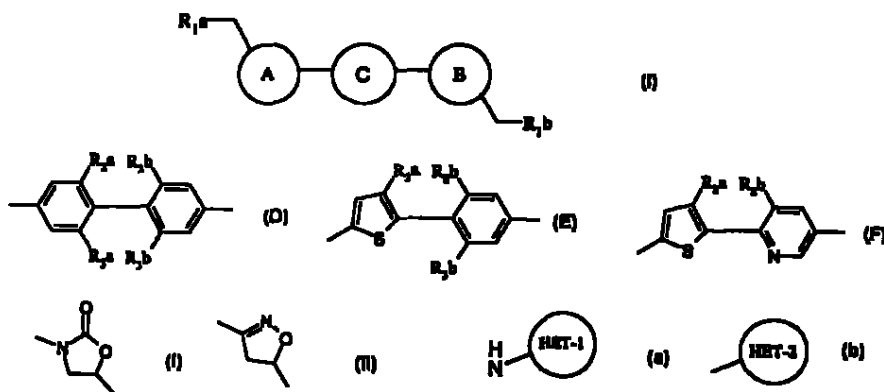
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): GRAVESTOCK,
Michael, Barry [GB/US]; 35 Gatehouse Drive, Waltham,
MA 02451 (US). HALES, Neil, James [GB/US]; 35
Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). SWAIN,
Michael, Llagard [GB/GB]; Alderley Park, Maccles-
field, Cheshire SK10 4TG (GB). HAUCK, Sheila, Irene

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: OXAZOLIDINONE AND/OR ISOXAZOLINE AS ANTIBACTERIAL AGENTS

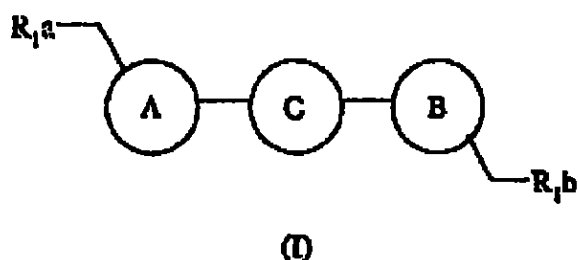


(57) Abstract: Compounds of Formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolyzable ester thereof, and compounds as shown in Formula (I) wherein C is for example (D), (E), (F); wherein A and B are independently selected from (i) and (ii); R_{1a} to R_{1b} are independently selected from hydrogen and fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from, for example, hydroxy, -NHC(=W)R₄, (a) and (b); wherein W is O or S; R₄ is, for example, hydrogen, amino, (1-4C)alkyl; HET-1 is, for example, a C-linked 5-membered heterocyclic ring; HET-2 is, for example, an N-linked 5-membered, fully or partially unsaturated heterocyclic ring; are useful as antibacterial agents; and processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are described.

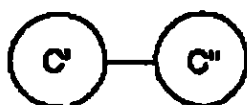
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

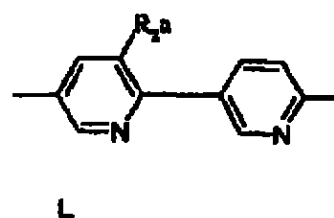
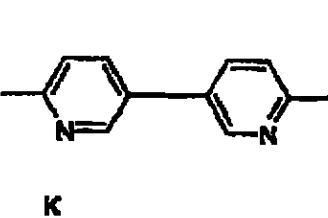
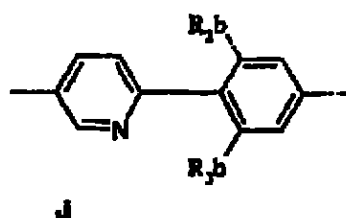
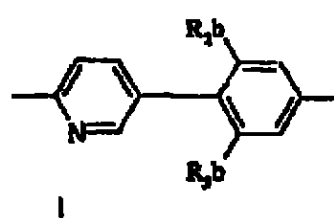
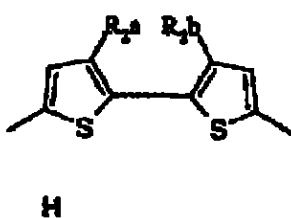
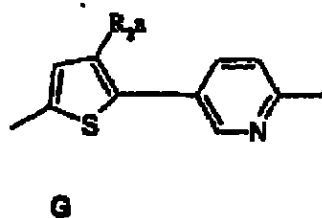
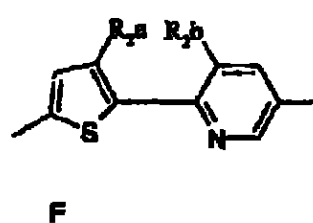
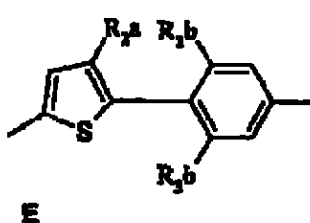
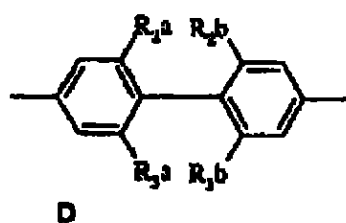
1. Un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un ester hidrolizable in-vivo de este,



en donde (I) C es una mitad biaril C'-C''

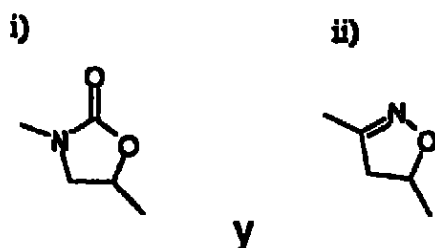


donde C' y C'' son independientemente anillos de arilo o heteroarilo de forma que el fragmento central C está representado por cualquiera de los grupos D a L siguientes:



donde los grupos D a L pueden estar pegados a los anillos A y B en cualquier orientación;

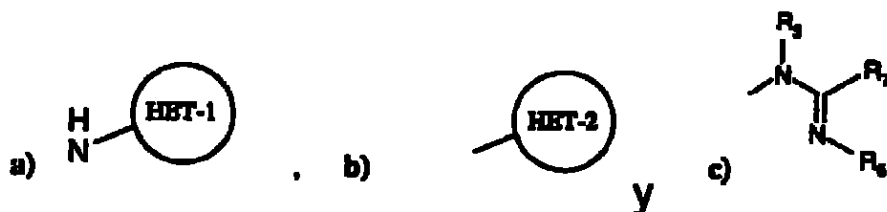
en donde A y B son seleccionados independientemente de



donde i) y/o ii) están enlazados como se muestra en (I) mediante 3 posiciones al grupo C y sustituido en la posición 5 como se muestra en (I) por $-\text{CH}_2\text{-R}_{1a}$ y $-\text{CH}_2\text{-R}_{1b}$;

R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno o fluor;

R_{1a} , R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, $-\text{OSi}(\text{tri-alquilo}(1-6\text{C}))$ (donde los 3 grupos alquilo(1-6C) son independientemente seleccionados de todos los posibles grupos alquilo (1-6C), $-\text{NHC}(=\text{W})\text{R}_4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_4$,



donde W es O o S;

R_4 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{SR}_{12}$, alquenilo(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-halo-alquilo(1-8C),

$-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(3-6\text{C})$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquenilo}(3-6\text{C})$ donde p es 0,1 o 2;

donde en a) HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre un átomo de carbono

disponible, por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo (2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);
o

HET-1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 3 heteroátomos de nitrógeno, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre cualquier átomo de carbono disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

Donde en b)

HET-2 es un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado de 5 miembros N-enlazado, que contiene ya sea (i) de 1 a 3 heteroátomos adicionales de nitrógeno o (ii) un heteroátomo adicional seleccionado de O o S junto con un heteroátomo de nitrógeno opcional adicional; cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre un átomo de C disponible, por un grupo oxo o tioxo; y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);
o

HET-2 es un anillo di-hidro-heteroarilo de 6 miembros N-enlazado, que contiene hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo el heteroátomo de enlace), cuyo anillo es sustituido, sobre el átomo de C apropiado, por oxo o tioxo y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por un 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxicarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

y en donde en cada ocurrencia, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo en sustituyentes sobre HET-1 y HET-2, o en R_4 son opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más F, Cl o CN; en donde en c)

R_5 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), feniloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, fluoreniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por ciano o alcoxicarbonilo(1-4C), $-\text{CO}_2R_6$, $-\text{C}(=\text{O})R_6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}_6$, $-\text{C}(=\text{S})R_6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_9)(\text{OR}_{10})$ y $-\text{SO}_2R_{11}$, donde R_6 , R_9 , R_{10} y R_{11} son como se define a continuación;

R_6 es ciano, $-\text{COR}_{12}$, $-\text{COOR}_{12}$, $-\text{CONHR}_{12}$, $-\text{CON}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{SO}_2R_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ o NO_2 , donde R_{12} y R_{13} son como se define a continuación;

R_7 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{SR}_{12}$, alquenilo(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C), $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(3-6\text{C})$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquenilo}(3-6\text{C})$ donde p es 0, 1 o 2;

R_8 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), fenilo, bencilo, alcanilo(1-5C), alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxicarbonilo(1-5C), hidroxilo, ciano, hasta 3 átomos de halógeno y $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (donde R_{14} y R_{15} son independientemente

seleccionados de hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(1-4C), y alquilo(1-4C) sustituido con uno, dos tres o más átomos de halógeno), o por cualquier grupo $N(R_{14})(R_{15})$, R_{14} y R_{15} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido.

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo(1-4C);

R_{11} es alquilo(1-4C) o fenilo;

R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(1-4C), y alquilo(1-4C) sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno) y alquilo(1-4C) (opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno), o por cualquier grupo $N(R_{12})(R_{13})$, R_{12} y R_{13} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido;

siempre y cuando que, cuando el grupo C es grupo I o Grupo J y los grupos A y B son oxazolidinonas y la oxazolidinona (A o B) que está enlazada al grupo piridilo en C lleva un sustituyente ($R_{1a}-CH_2$ o $R_{1b}CH_2$ respectivamente) esto es un grupo hidroximetilo o un grupo acetoximetilo, entonces la oxazolidinona (B o A) enlazada al grupo fenilo en C no está sustituida por un grupo acetamidometilo ($R_{1b}-CH_2$ o $R_{1a}CH_2$ respectivamente).

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este donde C es un grupo D; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor;

R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, -NHCO-alquilo(1-4C), -NHCS-alquilo(1-4C), -NHCOO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 y HET-2 son como se definió en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, donde C es un grupo D; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 y HET-2 son como se definió en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde A y B son un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde C es un grupo D; A y B son ambos anillos de oxazolidinona; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde C es un grupo D; alguno de A y B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a}

y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

7. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 5 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il sustituido con metilo o trifluorometilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; A y B son ambos anillos de oxazolidinona; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; alguno de A y B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

10. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 8 o 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il sustituido con metilo o trifluorometilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; A y B son ambos anillos de oxazolidinona; alguno de R_{2a} y R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; alguno de A y B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo isoxazolina; alguno de R_{2a} y R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

13. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 11 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il sustituido con metilo o trifluorometilo.

14. Un compuesto seleccionado de

(5S,5S')-N-(3-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida;

N-(((5S,5'RS)-3-{4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida;
(5R,5RS')-3-{2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
N-(((5S)-3-{4'-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida;
N-(((5S)-3-{4'-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida; y
(5R)-3-(3-fluoro-4-{5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il}-fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este.

15. Un pro-fármaco de un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

16. Un método para producir un efecto antibacterial en un animal de sangre caliente que comprende la administración a dicho animal, de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un ester hidrolizable *in vivo* de este.

17. Un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un ester hidrolizable *in vivo* de este, para uso como un medicamento.

18. El uso de un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un

32
27

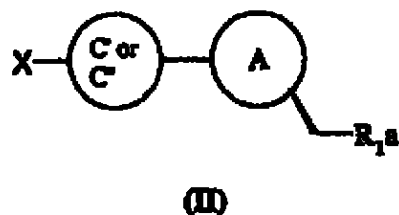
ester hidrolizable *in vivo* de este, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antibacterial en un animal de sangre caliente.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un ester hidrolizable *in vivo*, de este y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

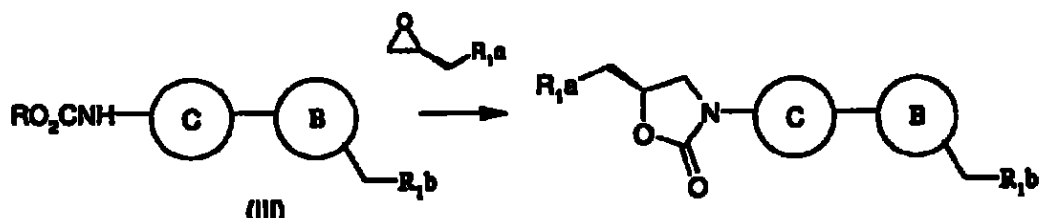
20. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un ester hidrolizable *in vivo*, cuyo proceso comprende alguno de los procesos (a) a (d):

(a) modificando un sustituyente en, o introduciendo un sustituyente en otro compuesto de la invención mediante el uso de química estándar;

(b) por la reacción de dos moléculas de un compuesto de la formula (II) (donde X es un grupo saliente útil en el acoplamiento de paladio, de forma que un enlace aril-arilo, heteroaril-arilo o heteroaril-heteroarilo reemplace los dos enlaces arilo-X o heteroarilo-X;

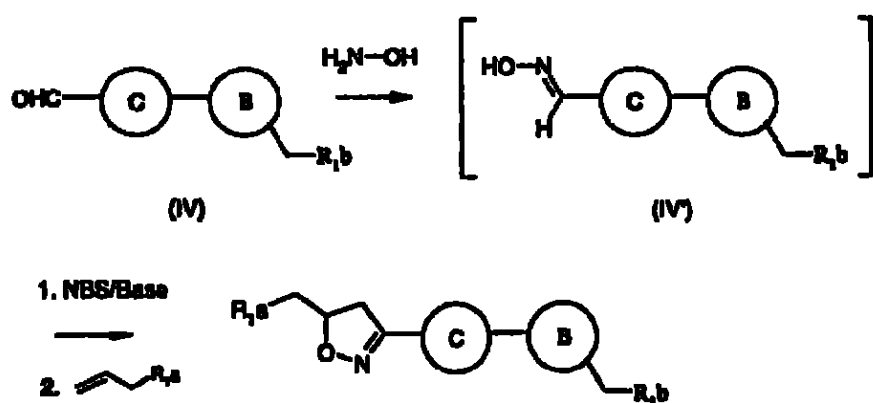


(c) por la reacción de un carbamato de derivado (III) (hetero)biarilo con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo oxazolidinona en la posición arilo no desarrollada;

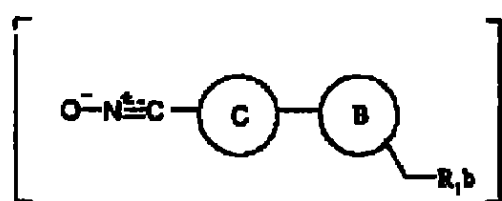


o por variaciones en este proceso en las cuales el carbamato es reemplazado por un isocianato o por una amina y/o en la cual el oxirano es reemplazado por un reactivo equivalente $X-CH_2CH(O-\text{opcionalmente protegido})CH_2R_{1a}$, donde X es un grupo desplazable.

(d) por la reacción de un derivado (IV) (hetero)biarilo para formar un anillo isoxazolina en la posición arilo no desarrollada.

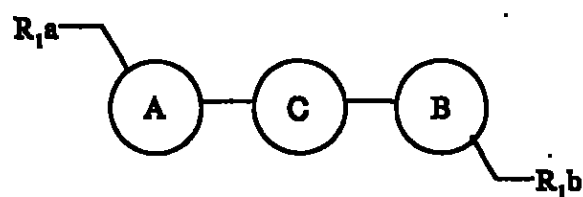


o por variaciones en este proceso en las cuales el intermediario reactivo (un oxido de nitrilo IV'') se obtiene de una forma diferente a la oxidación de una oxima (IV').



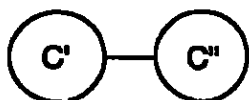
Claims

1. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof,

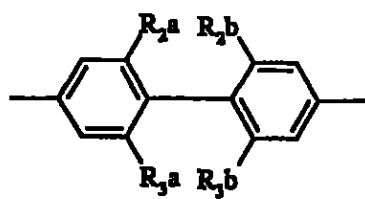


(I)

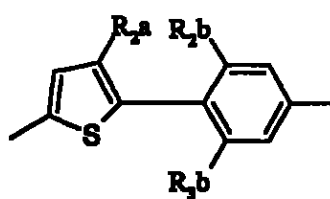
wherein in (I) C is a biaryl moiety C'-C''



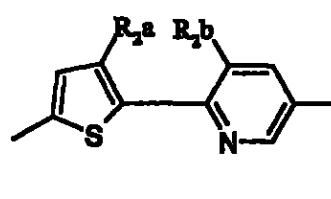
where C' and C'' are independently aryl or heteroaryl rings such that the central fragment C is represented by any one of the groups D to L below:



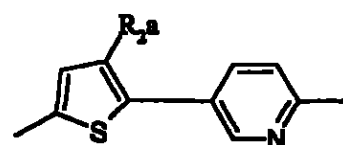
D



E



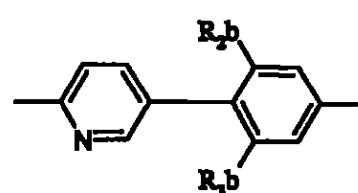
F



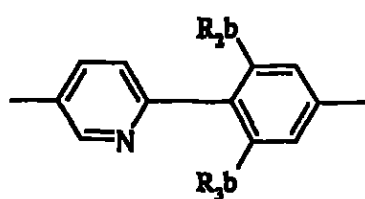
G



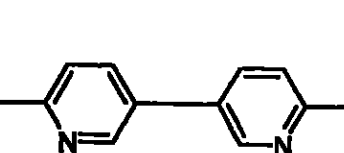
H



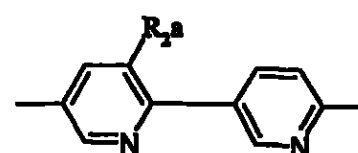
I



J



K



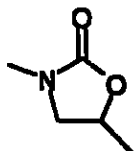
L

15 wherein the groups D to L may be attached to rings A and B in either orientation;

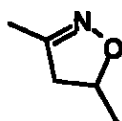
- 116 -

wherein A and B are independently selected from

i)



ii)



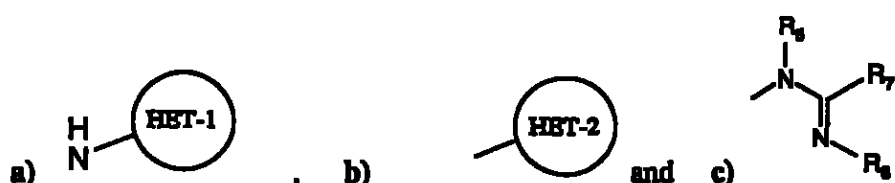
and

- 5 wherein i) and/or ii) are linked as shown in (I) via the 3-position to group C and substituted in the 5-position as shown in (I) by $-\text{CH}_2-\text{R}_{1a}$ and $-\text{CH}_2-\text{R}_{1b}$;

R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} and R_{3b} are independently hydrogen or fluorine;

R_{1a} and R_{1b} are independently selected from hydroxy, $-\text{OSi}(\text{tri}-(1-6\text{C})\text{alkyl})$ (wherein the 3 (1-6C)alkyl groups are independently selected from all possible (1-6C)alkyl groups), $-\text{NHC}(=\text{W})\text{R}_4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_4$,

- 10



wherein W is O or S;

- 15 R_4 is hydrogen, amino, (1-8C)alkyl, $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{OR}_{12}$ or $-\text{SR}_{12}$, (2-4C)alkenyl, (1-8C)alkylaryl, mono-, di-, tri- and per-halo(1-8C)alkyl, $-(\text{CH}_2)_p(3-6\text{C})\text{cycloalkyl}$ or $-(\text{CH}_2)_p(3-6\text{C})\text{cycloalkenyl}$ wherein p is 0, 1 or 2;

wherein in a) HET-1 is a C-linked 5-membered heteroaryl ring containing 2 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S, which ring is optionally substituted on an available

- 20 carbon atom by 1 or 2 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (3-6C)cycloalkyl, amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, halogen and cyano and/or on an available nitrogen atom (provided that the ring is not thereby quaternised) by (1-4C)alkyl;

or

- 25 HET-1 is a C-linked 6-membered heteroaryl ring containing 2 or 3 nitrogen heteroatoms, which ring is optionally substituted on any available C atom by 1, 2 or 3 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (3-6C)cycloalkyl, amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkoxy,

(1-4C)alkoxycarbonyl, halogen and cyano and/or on an available nitrogen atom (provided that the ring is not thereby quaternised) by (1-4C)alkyl;

wherein in b)

HET-2 is an N-linked 5-membered, fully or partially unsaturated heterocyclic ring,

- 5 containing either (i) 1 to 3 further nitrogen heteroatoms or (ii) a further heteroatom selected from O and S together with an optional further nitrogen heteroatom; which ring is optionally substituted on a C atom by an oxo or thioxo group; and/or which ring is optionally substituted on any available C atom by 1, 2 or 3 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (3-6C)cycloalkyl, amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, halogen and cyano and/or on an available nitrogen atom (provided that the ring is not thereby quaternised) by (1-4C)alkyl; or

- 10 HET-2 is an N-linked 6-membered di-hydro-heteroaryl ring containing up to three nitrogen heteroatoms in total (including the linking heteroatom), which ring is substituted on a suitable C atom by oxo or thioxo and/or which ring is optionally substituted on any available C atom by 1, 2 or 3 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (3-6C)cycloalkyl, amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, halogen and cyano and/or on an available nitrogen atom (provided that the ring is not thereby quaternised) by (1-4C)alkyl;

and wherein at each occurrence, alkyl, alkenyl, cycloalkyl cycloalkenyl in substituents on

- 20 HET-1 and HET-2, or in R₄ is optionally substituted with one, two, three or more F, Cl or CN; wherein in c)

R₃ is hydrogen, (3-6C)cycloalkyl, phenyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl,

fluorenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, (1-6C)alkyl (optionally substituted by cyano or (1-4C)alkoxycarbonyl), -CO₂R₈, -C(=O)R₈, -C(=O)SR₈, -C(=S)R₈, P(O)(OR₉)(OR₁₀) and -

- 25 SO₂R₁₁, wherein R₈, R₉, R₁₀ and R₁₁ are as defined hereinbelow;

R₆ is cyano, -COR₁₂, -COOR₁₂, -CONHR₁₂, -CON(R₁₂)(R₁₃), -SO₂R₁₂, -SO₂NHR₁₂, -SO₂N(R₁₂)(R₁₃) or NO₂, wherein R₁₂ and R₁₃ are as defined hereinbelow;

R₇ is hydrogen, amino, (1-8C)alkyl, -NHR₁₂, -N(R₁₂)(R₁₃), -OR₁₂ or -SR₁₂, (2-4C)alkenyl, (1-8C)alkylaryl, mono-, di-, tri- and per-halo(1-8C)alkyl, -(CH₂)_p(3-6C)cycloalkyl or

- 30 -(CH₂)_p(3-6C)cycloalkenyl wherein p is 0, 1 or 2;

R₈ is hydrogen, (3-6C)cycloalkyl, phenyl, benzyl, (1-5C)alkanoyl, (1-6C)alkyl (optionally substituted by substituents independently selected from (1-5C)alkoxycarbonyl, hydroxy, cyano, up to 3 halogen atoms and -NR₁₄R₁₅ (wherein R₁₄ and R₁₅ are independently selected

from hydrogen, phenyl (optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkyl substituted with one, two, three or more halogen atoms) and (1-4C)alkyl (optionally substituted with one, two, three or more halogen atoms), or for any N(R₁₄)(R₁₅) group, R₁₄ and R₁₅ may additionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an unsubstituted or substituted pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group);

R₉ and R₁₀ are independently selected from hydrogen and (1-4C)alkyl;

R₁₁ is (1-4C)alkyl or phenyl;

R₁₂ and R₁₃ are independently selected from hydrogen, phenyl (optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkyl substituted with one, two, three or more halogen atoms) and (1-4C)alkyl (optionally substituted with one, two, three or more halogen atoms), or for any N(R₁₂)(R₁₃) group, R₁₂ and R₁₃ may additionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an unsubstituted or substituted pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group; provided that, when group C is group I or group J and both groups A and B are oxazolidinones and the oxazolidinone (A or B) that is linked to the pyridyl group in C bears a substituent (R_{1a}-CH₂ or R_{1b}-CH₂ respectively) that is either an hydroxymethyl group or an acetoxymethyl group then the oxazolidinone (B or A) linked to the phenyl group in C is not substituted by an acetamidomethyl group (R_{1b}-CH₂ or R_{1a}-CH₂ respectively).

2. A compound as claimed in Claim 1 or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is group D; R_{2a} and R_{2b} are both hydrogen; either R_{3a} and R_{3b} are both hydrogen or both are fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from hydroxy, -NHCO(1-4C)alkyl, -NHCS(1-4C)alkyl, -NHCOO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 and HET-2 are as defined in claim 1.

3. A compound as claimed in Claim 1 or 2, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is group D; R_{2a} and R_{2b} are both hydrogen; either R_{3a} and R_{3b} are both hydrogen or both are fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from hydroxy, -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 and HET-2 are as defined in claim 1.

4. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically-acceptable

- 119 -

salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein one of A and B is an oxazolidinone ring and the other is an isoxazoline ring.

5. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is group D; A and B are both oxazolidinone rings; R_{2a} and R_{2b} are both hydrogen; either R_{3a} and R_{3b} are both hydrogen or both are fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 is isoxazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl or isothiazolyl and HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl or tetrazol-2-yl.
6. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is group D; one of A or B is an oxazolidinone ring and the other is an isoxazoline ring; R_{2a} and R_{2b} are both hydrogen; either R_{3a} and R_{3b} are both hydrogen or both are fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 is isoxazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl or isothiazolyl and HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl or tetrazol-2-yl.
7. A compound as claimed in Claim 5 or 6, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl substituted by methyl or trifluoromethyl.
8. A compound as claimed in Claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is selected from groups E, J and I; A and B are both oxazolidinone rings; R_{2a} and R_{2b} are both hydrogen; either R_{3a} and R_{3b} are both hydrogen or both are fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 is isoxazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl or isothiazolyl and HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl or tetrazol-2-yl.
9. A compound as claimed in Claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is selected from groups E, J and I; one of A and B is an oxazolidinone ring and the other is an isoxazoline ring; R_{2a} and R_{2b} are both hydrogen; either R_{3a} and R_{3b} are both hydrogen or both are fluorine; R_{1a} and R_{1b} are independently

- 120 -

selected from -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 is isoxazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl or isothiazolyl and HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl or tetrazol-2-yl.

10. A compound as claimed in Claim 8 or 9, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl substituted by methyl or trifluoromethyl.

11. A compound as claimed in Claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is selected from groups E, J and I; A and B are both oxazolidinone rings; one of R_{3a}, R_{2b}, R_{3a} and R_{3b} is fluorine and the others are hydrogen; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 is isoxazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl or isothiazolyl and HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl or tetrazol-2-yl.

12. A compound as claimed in Claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein C is selected from groups E, J and I; one of A and B is an oxazolidinone ring and the other is an isoxazoline ring; one of R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} and R_{3b} is fluorine and the others are hydrogen; R_{1a} and R_{1b} are independently selected from -NHCO(1-4C)alkyl, -NH-HET-1 and HET-2, wherein HET-1 is isoxazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl or isothiazolyl and HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl or tetrazol-2-yl.

13. A compound as claimed in Claim 11 or 12, or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, wherein HET-2 is 1,2,3-triazol-1-yl substituted with methyl or trifluoromethyl.

14. A compound selected from:

(5*S*,5*S'*)-*N*-(3-{4'-[5-(Acetylamino-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2,2'-difluoro-biphenyl-4-yl}-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl)-acetamide;

N-[[(5*S*,5'*RS*)-3-{4'-[5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide;

(5*R*,5'*RS'*)-3-{2-Fluoro-4'-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one;

N-[[(5*S*)-3-{4'-[(5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-

oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide;

N-[[(5*S*)-3-(4'-[(5*S*)-5-(Hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide; and

(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{5-[5-(hydroxymethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]thien-2-yl}phenyl)-5-

5 (1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one;

or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof.

15. A pro-drug of a compound as claimed in any one of the previous claims.

10 16. A method for producing an antibacterial effect in a warm blooded animal which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the invention as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof. (quitar)

15 17. A compound of the invention as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof, for use as a medicament.

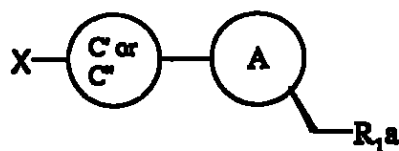
20 18. ~~The use of a compound~~ of the invention as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof, ^{in the manufacture of} a medicament for use in the production of an antibacterial effect in a warm blooded animal. ^{modifying}

25 19. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the invention as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically-acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

20 20. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 or pharmaceutically acceptable salts or in-vivo hydrolysable esters thereof, which process comprises one of processes (a) to (d):

30 (a) by modifying a substituent in, or introducing a substituent into another compound of the invention by using standard chemistry;

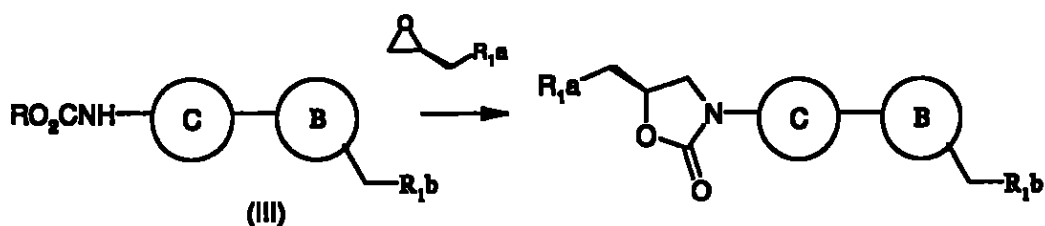
(b) by reaction of two molecules of a compound of formula (II) (wherein X is a leaving group useful in palladium coupling) such that an aryl-aryl, heteroaryl-aryl, or heteroaryl-heteroaryl bond replaces the two aryl-X or heteroaryl-X bonds;



5

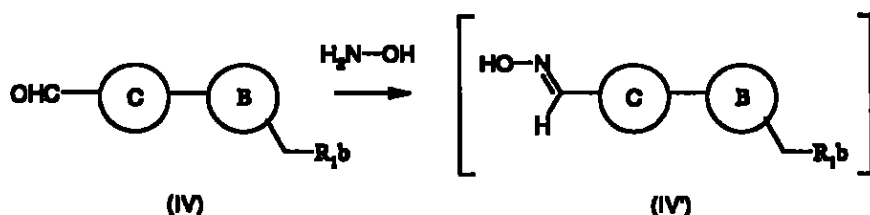
(II)

(c) by reaction of a (hetero)biaryl derivative (III) carbamate with an appropriately substituted oxirane to form an oxazolidinone ring at the undeveloped aryl position;

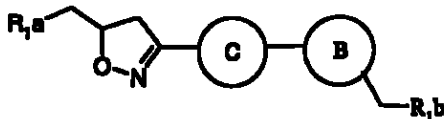


10 or by variations on this process in which the carbamate is replaced by an isocyanate or by an amine or/and in which the oxirane is replaced by an equivalent reagent $\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O- optionally protected})\text{CH}_2\text{R}_{1a}$ where X is a displaceable group;

(d) by reaction of a (hetero)biaryl derivative (IV) to form an isoxazoline ring at the undeveloped aryl position,

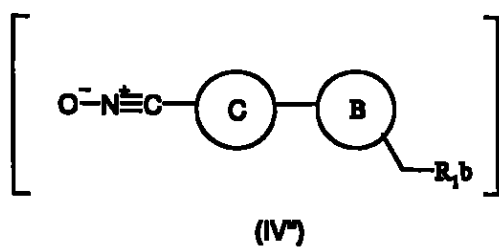


1. NBS/Base

2. $\text{CH}_2=\text{CH-R}_{1a}$ 

15

or by variations on this process in which the reactive intermediate (a nitrile oxide IV'') is obtained other than by oxidation of an oxime (IV').



39

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100472/WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/GB02/04120	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/09/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11/09/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D263/24		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> hojas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 17/03/2003	Fecha de terminación de este reporte 27/03/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49- 89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49- 89) 2399-4465	Funcionario autorizado GELLIE B R Tel. (+49.89) 2399 2828

I. Base del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como ha sido definida en las reivindicaciones cumple los anteriores mencionados en el Artículo 33(1) PCT, esto es, parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

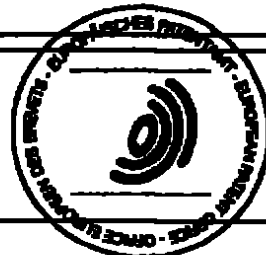
AWI 41

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Phillips, Neil G.A. ASTRAZENECA Global Intellectual Property Merenside, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GRANDE BRETAGNE		CODE DATE -17- ANKOM: U & AFD 7003 DATA ENTERED FINISH CHECK	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT APR 2003 (PCT Rule 71.1)
Applicant's or agent's file reference 100472/WO		Date of mailing (day/month/year) 01/04/2003	
Applicant's or agent's file reference 100472/WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB 02/ 04120	International filing date (day/month/year) 09/09/2002	Priority date (day/month/year) 11/09/2001	
Applicant ASTRAZENECA AB			
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.			
Name and mailing address of the (PEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epepu d Fax: (+49-89) 2399-4465		Authorized officer CHURCHER G Tel. (+49-89) 2399 2828	

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

42

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100472/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/16)	
International application No. PCT/GB 02/ 04120	International filing date (day/month/year) 09/09/2002	Priority date (day/month/year) 11/09/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D263/24		
Applicant ASTRAZINECA AB		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17/03/2003	Date of completion of this report 27/03/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eppmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ GB 02/ 04120

~~40~~
43

I. Basis of the report

*

The basis of this International preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

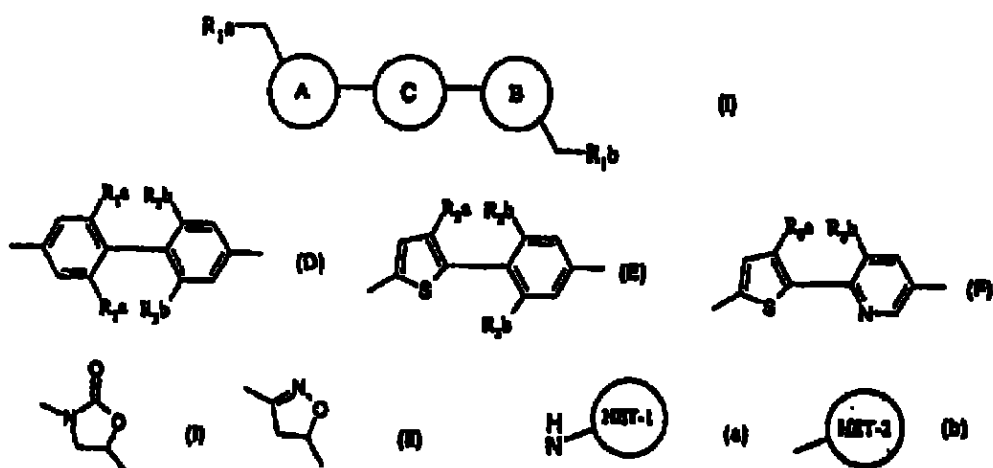
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

1
45

OXAZOLIDINONA Y/O ISOXAZOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Se describen compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster hidrolizable in-vivo de los mismos, y compuestos como los mostrados en la Fórmula (I) en donde C es por ejemplo (D), (E), (F); en donde A y B son seleccionados independientemente de (i) y (ii), R_{2a} a R_{3b} son seleccionados independientemente de hidrógeno y flúor; R_{1a} y R_{1b} son seleccionados independientemente de, por ejemplo, hidroxilo, -NHC (=W)R₄, (a) y (b); en donde W es O ó S; R₄ es, por ejemplo, hidrogeno, amino, alquilo (C 1-4); HET-1 es, por ejemplo, un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado; HET-2 es, por ejemplo, un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado, de 5 miembros N-enlazado; son útiles como agentes antibacteriales; y procesos para su manufactura y composiciones farmacéuticas que los contienen.

OXAZOLIDINONA Y/O ISOXAZOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIALES

La presente invención está relacionada con compuestos antibióticos y en particular con compuestos antibióticos que contienen anillos de oxazolidinona y/o isoxazolina sustituidos. Esta invención adicionalmente está relacionada con sus procesos de preparación, con intermediarios útiles en su preparación, con su uso como agentes terapéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

La comunidad internacional microbiológica continua expresando su seria preocupación acerca de que la evolución de la resistencia antibiótica podría producir cepas contra las cuales los agentes antibacteriales actuales no serían efectivos. En general, los patógenos bacteriales pueden clasificarse como patógenos Gram-positivos y Gram-negativos. Se considera que los compuestos antibióticos con actividad efectiva contra los patógenos Gram-positivos y Gram-negativos generalmente tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención son considerados como efectivos contra patógenos Gram-positivos y ciertos patógenos Gram-negativos.

Los patógenos Gram-positivos, por ejemplo estafilococo, enterococo, estreptococo y micobacteria, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas de resistencia que son difíciles tanto de tratar como de erradicar de los ambientes hospitalarios una vez se han establecido. Ejemplos de dichas cepas son estafilococo resistente a la metilina (MRSA), estafilococo coagulasa negativo resistente a la metilina (MRCNS),

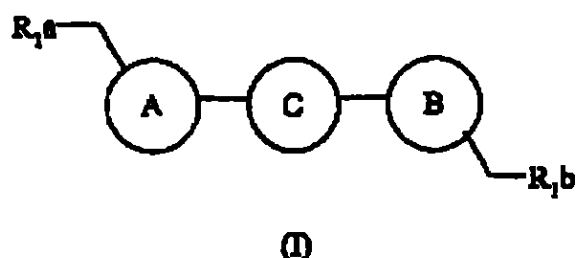
estreptococo pneumoniae resistente a la penicilina y múltiples enterococos faecium resistentes.

El antibiótico más efectivo clínicamente para el tratamiento de dichos patógenos Gram-positivos es la vancomicina. La vancomicina es un glicopeptido que está asociado con la nefrotoxicidad y la ototoxicidad. Además, y más importante, la resistencia antibacterial a la vancomicina y otros glicopéptidos está también apareciendo. Esta resistencia está aumentando a una rata estable haciendo que estos agentes sean menos y menos efectivos en el tratamiento de patógenos Gram-positivos. También ahora está apareciendo una resistencia creciente hacia agentes tales como β -lactamas, quinolonas y macrólidos usados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, también causado por ciertas cepas Gram-negativas incluyendo la H. Influenza y M.catarrhalis.

Ciertos compuestos antibacteriales que contienen un anillo de oxazolidinona han sido descritos en la técnica (por ejemplo, Walter A. Gregory et al en J.Med.Chem. 1990, 33, 2569-2578 y 1989, 32(8), 1673-81; Chung-Ho Park et al en J.Med.Chem. 1992, 35, 1156-1165). La resistencia bacterial de agentes antibacteriales conocidos puede desarrollar, por ejemplo, mediante (i) la evolución de los sitios de ligamiento activos en la bacteria, produciendo un farmacóforo previamente activo menos efectivo o redundante, y/o (ii) la evolución de medios químicamente desactivados a un farmacóforo dado, y/o (iii) la evolución de caminos de emisión. Por lo tanto, permanece aún una necesidad de encontrar nuevos agentes antibacteriales con un perfil farmacológico favorable, en particular para compuestos que contienen farmacóforo nuevos y más potentes.

Hemos descubierto una clase de compuestos antibióticos potencialmente bifarmacofóricos que contienen dos anillos de oxazolidinona y/o isoxazolina sustituidos que tienen una actividad útil contra patógenos Gram-positivos incluyendo el MRSA y MRCNS y, en particular, contra diferentes cepas que poseen resistencia a la vancomicina y/o linezolina y contra cepas *E. faecium* resistentes tanto a aminoglicósidos como a β -lactamas usadas clínicamente. Y también a cepas Gram-negativas fastidiosas como *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, micoplasma spp y cepas de clamidia. Usamos el término "bifarmacofórico" para indicar que los dos farmacóforos de oxazolidinona y/o isoxazolina sustituidos pueden independientemente ligarse a sitios de ligamiento farmacóforo donde los sitios pueden ser similares o diferentes, en donde los sitios similares o diferentes pueden ser ocupados simultáneamente o no dentro de un organismo simple, o donde la importancia relativa de los diferentes modos de ligamiento a sitios similares o diferentes pueden variar entre dos organismos de géneros diferentes.

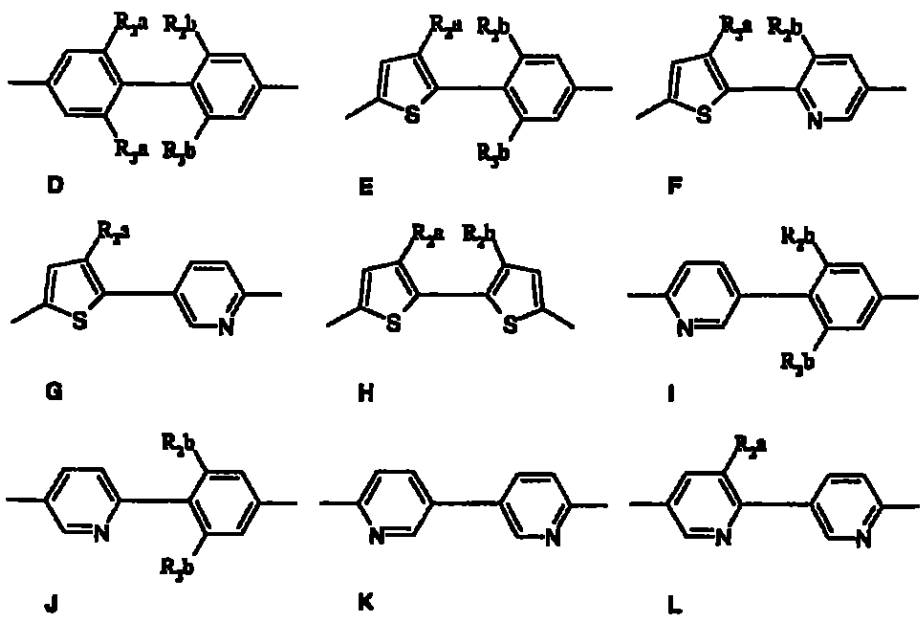
En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un ester hidrolizable in-vivo de este,



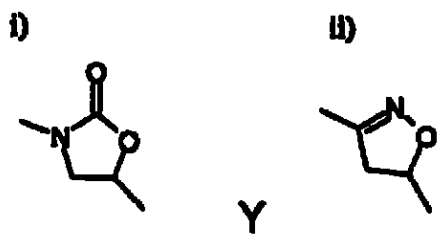
en donde (I) C es una mitad biaril C'-C''



donde C' y C'' son independientemente anillos de arilo o heteroarilo de forma que el fragmento central C está representado por cualquiera de los grupos D siguientes:



donde los grupos D a L pueden estar pegados a los anillos A y B en cualquier orientación; en donde A y B son seleccionados independientemente de

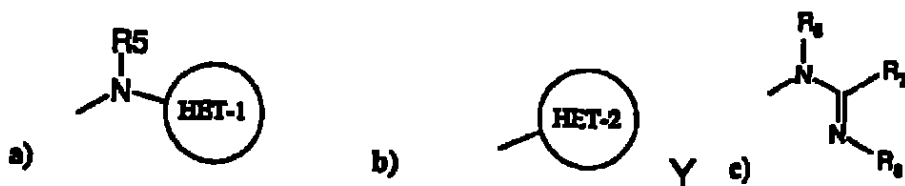


50

donde i) y/o ii) están enlazados como se muestra en (I) mediante 3 posiciones al grupo C y sustituido en la posición 5 como se muestra en (I) por $-\text{CH}_2\text{-R}_{1a}$ y $-\text{CH}_2\text{-R}_{1b}$;

R_{2a} , R_{2b} y R_{3a} son independientemente hidrógeno o fluor;

R_{1a} , R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, $-\text{OSi}(\text{tri-alquilo}(1-6\text{C}))$ (donde los 3 grupos alquilo(1-6C) son independientemente seleccionados de todos los posibles grupos alquilo (1-6C), $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{W})\text{R}_4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_4$,



donde W es O o S;

R_4 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{OR}_{12}$ o SR_{12} ,

alquenilo(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-halo-alquilo(1-8C),

$-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(3-6\text{C})$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquenilo}(3-6\text{C})$ donde p es 0, 1 o 2;

donde en a) HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre el átomo de carbono disponible, por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo (2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxicarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

o

HET-1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 3 heteroátomos de nitrógeno, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre el átomo de carbono disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcóxicarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

Donde en b)

HET-2 es un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado de 5 miembros y N-enlazado, que contiene ya sea (i) de 1 a 3 heteroátomos adicionales de nitrógeno o (ii) un heteroátomo adicional seleccionado de O o S junto con un heteroátomo de nitrógeno opcional adicional; cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre cualquier átomo de C disponible, por un grupo oxo o tioxo; y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre el átomo de C disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcóxicarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C); o

HET-2 es un anillo di-hidro-heteroarilo de 6 miembros y N-enlazado, que contiene hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo los heteroátomos de enlace), cuyo anillo es sustituido, sobre el átomo de C apropiado, por oxo o tioxo y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por un 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-

4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

y en donde en cada ocurrencia, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno en sustituyentes sobre HET-1 y HET-2, o en R_4 son opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más F, Cl o CN; en donde en c)

R_5 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), feniloxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, fluoreniloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por ciano o alcoxycarbonilo(1-4C), $-\text{CO}_2R_8$, $-\text{C}(=\text{O})R_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}_8$, $-\text{C}(=\text{S})R_8$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_9)(\text{OR}_{10})$ y $-\text{SO}_2R_{11}$, donde R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son como se define a continuación;

R_8 es ciano, $-\text{COR}_{12}$, $-\text{COOR}_{12}$, $-\text{CONHR}_{12}$, $-\text{CON}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{SO}_2R_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ o NO_2 , donde R_{12} y R_{13} son como se define a continuación;

R_7 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{SR}_{12}$, alqueno(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C), $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(3-6\text{C})$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalqueno}(3-6\text{C})$ donde p es 0, 1 o 2;

R_8 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), fenilo, bencilo, alcanilo(1-5C), alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxycarbonilo(1-5C), hidroxilo, ciano, hasta 3 átomos de halógeno y $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (donde R_{14} y R_{15} son independientemente seleccionados de hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(1-4C), y alquilo(1-4C) sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno), o por cualquier grupo $\text{N}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$, R_{14} y R_{15} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido.

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo(1-4C);

R_{11} es alquilo(1-4C) o fenilo;

R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(1-4C), y alquilo(1-4C) sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno) y alquilo(1-4C) (opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno), o por cualquier grupo $N(R_{12})(R_{13})$, R_{12} y R_{13} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido;

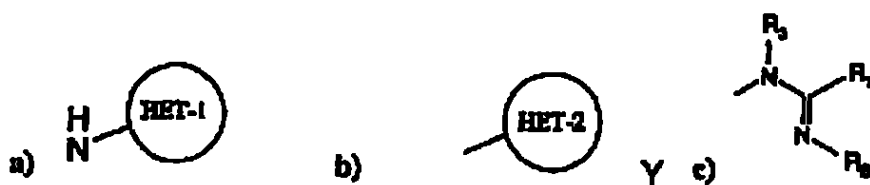
siempre y cuando que, cuando el grupo C es grupo I o Grupo J y los grupos A y B son oxazolidinonas y la oxazolidinona (A o B) que está enlazada al grupo piridilo en C lleva un sustituyente ($R_{1a}-CH_2$ o $R_{1b}CH_2$ respectivamente) esto es un grupo hidroximetilo o un grupo acetoximetilo, luego la oxazolidinona (B o A) enlazada al grupo fenilo en C no está sustituida por un grupo acetamidometilo ($R_{1b}-CH_2$ o $R_{1a}CH_2$ respectivamente).

Un aspecto adicional de la presente invención provee un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este,

en donde, en los grupos D a L, R_{2a} , R_{2b} y R_{3a} y R_{3b} son:

independientemente hidrógeno o fluor cuando están adheridos a un anillo fenilo, e hidrógenos cuando están adheridos a un anillo tienilo o piridilo;

R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, $-NHC(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$,



donde W es O o S;

R_4 es hidrógeno, amino, alquilo(1-4C), -NHalquilo(1-4C), -N(di-alquilo(1-4C), -Oalquilo(1-4C) o -Salquilo(1-4C), alqueno(2-4C), $-(CH_2)_p$ cicloalquilo(3-6C) o $-(CH_2)_p$ cicloalqueno(3-6C) donde p es 0, 1 o 2;

donde en a) HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre el átomo de carbono disponible, por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno (2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcóxicarbonilo(1-4C), halógeno, ciano y trifluorometilo y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

o

HET-1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 3 heteroátomos de nitrógeno, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre cualquier átomo de C disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcóxicarbonilo(1-4C), halógeno, ciano y trifluorometilo y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

donde en b)

HET-2 es un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado de 5 miembros y N-enlazado, que contiene ya sea (i) de 1 a 3 heteroátomos adicionales de nitrógeno o (ii) un heteroátomo adicional seleccionado de O o S junto con un heteroátomo de nitrógeno opcional adicional; cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre cualquier átomo de C disponible, por un grupo oxo o tioxo; y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxicarbonilo(1-4C), halógeno, ciano y trifluorometilo y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C); o

HET-2 es un anillo di-hidro-heteroarilo de 6 miembros y N-enlazado, que contiene hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo los heteroátomos de enlace), cuyo anillo es sustituido, sobre el átomo de C apropiado, por oxo o tioxo y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por un 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxicarbonilo(1-4C), halógeno, ciano y trifluorometilo y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

y en donde en cada ocurrencia, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo en sustituyentes sobre HET-1 y HET-2, o en R₄ son opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl o CN;

en donde en c)

R_5 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), feniloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, fluoreniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por ciano o alcoxicarbonilo(1-4C), $-\text{CO}_2R_8$, $-\text{C}(=\text{O})R_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}_8$, $-\text{C}(=\text{S})R_8$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_9)(\text{OR}_{10})$ y $-\text{SO}_2R_{11}$, donde R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son como se define a continuación;

R_6 es ciano, $-\text{COR}_{12}$, $-\text{COOR}_{12}$, $-\text{CONHR}_{12}$, $-\text{CON}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{SO}_2R_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ o NO_2 , donde R_{12} y R_{13} son como se define a continuación;

R_7 es hidrógeno, alquilo(1-8C), $-\text{OR}_{12}$, amino, $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, alquilarilo(1-8C) o mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C);

R_8 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), trifluorometilo, fenilo, bencilo, alcanilo(1-5C), alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxicarbonilo(1-5C), hidroxilo, ciano, hasta 3 átomos de halógeno y $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (donde R_{14} y R_{15} son independientemente seleccionados de hidrógeno, fenilo y alquilo(1-4C);

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo(1-4C);

R_{11} es alquilo(1-4C) o fenilo;

R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilo, o por cualquier grupo $\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, R_{12} y R_{13} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido;

En esta especificación HET-1, como un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y HET-1 como un anillo heteroarilo de 6 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 3 heteroátomos de nitrógeno, son sistemas de anillo totalmente insaturados,

En esta especificación, HET-2 es un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado de 5 miembros N-enlazado, siempre y cuando haya algún grado de insaturación en el anillo.

Ejemplos particulares de anillos heteroarilo de 5 miembros que contienen de 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S (sin enlaces O-O, O-S o S-S) son pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, isotiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol y 1,2,3-tiadiazol.

Ejemplos particulares de sistemas de anillos heteroarilo de 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos de nitrógeno son pirimidina, piridazina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina.

Ejemplos particulares de anillos heterocíclico total o parcialmente insaturado de 5 miembros N-enlazados, que contiene ya sea (i) de 1 a 3 heteroátomos adicionales de nitrógeno o (ii) un heteroátomo adicional seleccionado de O o S junto con un heteroátomo de nitrógeno opcional adicional incluyen, por ejemplo, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol (preferiblemente 1,2,3-triazol-1-il), 1,2,4-triazol (preferiblemente 1,2,4-triazol-1-il) y tetrazol (preferiblemente tetrazol-2-il) y furazan.

Ejemplos particulares de anillos di-hidro-heteroarilo de 6 miembros N-enlazado, que contienen hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo los heteroátomos de enlace) incluye versiones di-hidro de pirimidina, piridazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina y piridina.

Ejemplos particulares de sustituyentes de alquilo sustituido de halógeno en HET-1 y HET-2 son monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

Un ejemplo particular de R_8 como un grupo alquilo sustituido de halógeno es trifluorometilo.

En esta especificación el término "alquilo" incluye estructuras de cadenas lineales y ramificadas.

Por ejemplo, alquilo(1-4C) incluye propilo e isopropilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión lineal únicamente, y las referencias a grupos alquilo de cadenas ramificadas individuales como "isopropilo" son específicos para la versión ramificada únicamente. En esta especificación, los términos "alquenilo" y "cicloalquenilo" incluyen todos los isómeros posicionales y geométricos. En esta especificación, el término "arilo" es un grupo aromático carbocíclico no sustituido, en particular fenilo, 1- y 2-naftilo.

A continuación se refieren valores particulares y adecuados para ciertos sustituyentes y grupos en esta especificación. Estos valores se pueden usar en donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones reveladas en esta anteriormente, o de aquí en adelante. Para evitar dudas cada especie declarada representa un aspecto particular e independiente de esta invención.

Ejemplos de alquilo(1-4C) incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo; ejemplos de alquilo(1-6C) incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo; ejemplos de alquenilo (2-4C) incluyen vinilo, propenilo, alilo, butenilo; ejemplos de alcanollo(1-4C) incluyen acetilo y

propionilo; ejemplos de **alcoxicarbonilo(1-5C)** incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y pentoxicarbonilo; ejemplos de **alcoxi(1-4C)** incluyen metoxi, etoxi y propoxi; ejemplos de **alquilamino(1-4C)** incluyen metilamino, etilamino, metiletilamino y etilpropilamino; ejemplos de **alquiltio(1-4C)** incluyen metilitio y etiltio; ejemplos de **cicloalquilo(3-6C)** incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; ejemplos de **cicloalquenilo(3-6C)** incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentilo y ciclohexenilo; ejemplo de **alquillarilo(1-8C)** incluye bencilo; ejemplos de grupos halo incluyen fluor, cloro y bromo.

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

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, las sales que son menos solubles en el solvente escogido pueden ser o no farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma de un profármaco que se rompe en el cuerpo humano o animal para producir un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético del compuesto base y se puede formar cuando el compuesto base contiene un grupo o sustituyente adecuado que puede ser derivado para formar el profármaco. Ejemplos de pro-fármacos incluyen ésteres hidrolizables in vivo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

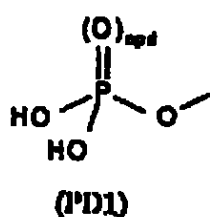
Diferentes formas de profármaco son conocidas en la técnica, para ejemplos ver:

- a) Design of prodrugs, editado por H. Bongaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzimology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bongaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bongaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bongaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38(1992);
- d) H. Bongaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1998); and
- e) N. Kaleya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este que contiene grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizada en el cuerpo humano o animal para producir el alcohol base.

Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este que contiene grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres α -aciloxialquilos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis in vivo del éster, se rompen para producir los grupos hidroxilo bases. Ejemplos de éteres α -aciloxialquilos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de éster hidrolizable in-vivo que forman grupos para hidroxilo incluyen alcanilo(1-10C), benzoilo, fenilacetilo y benzilo sustituido y fenilacetil, alcóxicarbonilo(1-10C) (para producir ésteres de carbonato de alquilo), di-alquilcarbamoilo(1-4C) y N-(di-alquiloaminoetilo(1-4C))-N-alquilcarbamoilo(1-4C) (para producir carbamatos), di-alquilaminoacetil(1-4C) y carboxiacetil. Los ejemplos de sustituyentes de anillo sobre fenilacetilo y benzoilo incluyen clorometilo o aminometilo, alquiloaminometilo(1-4C) y di-(aminometilo(1-4C)), y morfolino o piperazino enlazados de un átomo de nitrógeno de anillo mediante un grupo enlazante de metileno a la posición 3 o 4 del anillo benzilo. Otros ésteres hidrolizables in vivo incluyen por ejemplo, $R^A C(O)O$ alquilo(1-6C)-CO- (en donde R^A es por ejemplo, benciloxi-alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en dichas ésteres incluyen, por ejemplo, 4-piperazino(1-4C)-alquilo(1-4C), piperazino-alquilo(1-4C) y morfolino-alquilo(1-4C).

Ésteres hidrolizables in vivo adicionales incluyen ésteres fosforamídicos, y también compuestos de la invención en la cual cualquier grupo hidroxilo libre independientemente forma un éster fosforilo (n_{pd} es 1) o fosfirilo (n_{pd} es 0) de la fórmula (PD1):



Intermediarios útiles para la preparación de dichos esteres incluyen compuestos que contienen grupo(s) de la formula (PD1) en los cuales ambos grupos -OH en (PD1) están independientemente protegidos por alquilo(1-4C) (dichos compuestos también son compuestos interesantes en su propio derecho), fenilo o fenilo-alquilo(1-4C) (dichos grupos fenilo siendo sustituidos opcionalmente por 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), nitro, halo y alcoxi(1-4C)).

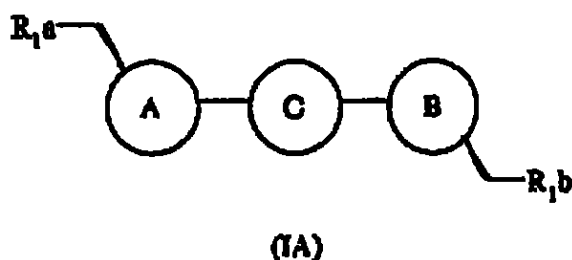
De esta forma, los profármaco que contienen grupos tales como (PD1) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la invención que contiene un cloro o un grupo saliente dialquilamino), seguido por la oxidación (si es necesarios) y la desprotección.

Cuando un compuesto de la invención contiene un número de grupos hidroxilares, estos grupos que no son convertidos en una funcionalidad profármaco, pueden ser protegidos (por ejemplo, usando un grupo t-butil-dimetilsilil), y posteriormente desprotegido. También se pueden usar métodos enzimáticos para fosforilar o defosforilar selectivamente funcionalidades alcohol.

Cuando las sales farmacéuticamente aceptables de un ester hidrolizable in vivo pueden formarse, esto se logra mediante técnicas convencionales. Así por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo de la formula (PD1)

pueden ionizarse (parcial o totalmente) para formar sales con un número apropiado de contraiones. Así, a manera de ejemplo, si un pro-fármaco de éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la invención contiene dos grupos (PD1), hay cuatro funcionalidades HO-P- presentes en toda la molécula, cada una de las cuales puede formar una sal adecuada (i.e. la molécula total puede formar una sal mono, di, tri o tetra de sodio).

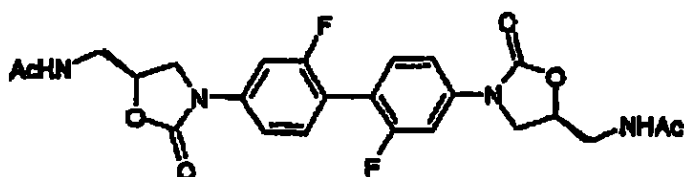
Los compuestos de la presente invención tienen un centro quiral a ambas posiciones de C-5 de los anillos de oxazolidinona y/o isoxazolina. El diastereomero farmacéuticamente activo es de la formula (IA):



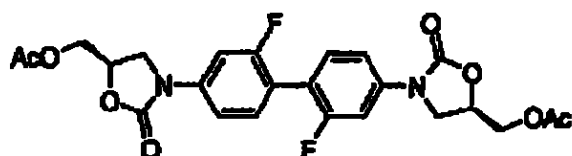
La presente invención incluye el diastereomero puro representado anteriormente (descrito aquí como 'bis(5R)' o mezclas de los diastereomeros bis /5R9 y bis (5S), por ejemplo una mezcla racémica, o diastereomeros donde un anillo tiene la configuración 5R y la otra tiene ('(5R, 5'S) y (5S, 5'R)). Si se usa una mezcla de enantiomeros (ya sean meazclas de bis (5R) mas bis (5S) o mezclas de (5R, 5'S) más (5S, 5'R), se requerirá una cantidad mayor (dependiendo de la relación del enantiómero) para alcanzar el mismo efecto del mismo peso del enaciómero farmacéuticamente activo. El enantiómero descrito anteriormente es generalmente el enantiómero bis (5R) (dependiendo de la naturaleza de R_{1a}, R_{1b}, A y B), aunque ciertos

compuestos (dependientes de la naturaleza de R_{1a}, R_{1b}, A y B) son por ejemplo, el enantiómero bis (5S), o el enantiómero (5R, 5'S). Para ayudar a entender, se muestran los ejemplos 1 y 2 siguientes; la naturaleza de la cadena lateral aquí produce el compuesto preferido (como se muestra) para ser el eantiómero bis (5S) y el bis (5R) respectivamente.

Ejemplo 1: (5S,5S')-N-(3-[4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida



Ejemplo 2: Ester de Acido Acético (5R,5R')-3-[4'-[5-(acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil



Adicionalmente, algunos compuestos de la invención pueden tener otros centros quirales. Esto debe entenderse como que la invención comprende dichos ópticos y diastereoisómeros, y mezclas racémicas que poseen actividad antibacterial. Es bien conocido en la técnica acerca de cómo preparar formas activas ópticamente (por ejemplo por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación o por separación

cromatográfica) y como determinar la actividad antibacterial como se describe de aquí en adelante.

La invención está relacionada con todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención que poseen actividad antibacterial.

También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas e insolvatadas como por ejemplo formas hidratadas. También se debe entender que la invención comprende todas las formas solvatadas que poseen actividad antibacterial.

También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden presentar polimorfismo, y que la invención comprende todas estas formas que poseen actividad antibacterial.

Como se declaró anteriormente, hemos descubierto un rango de compuestos que tienen buena actividad contra un amplio rango de patógenos Gram-positivos incluyendo organismos conocidos por ser resistentes para los antibióticos usados más comúnmente, junto con la actividad contra patógenos Gram-negativos fastidiosos como H.influenzae, M.catarrhailis, Micoplasma y cepas de clamidia. Los siguientes compuestos poseen propiedades farmacéuticas y/o físicas y/o propiedades farmacocinéticas preferidas.

Los compuestos de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in vivo de estos, en donde C es seleccionado de cualquiera de los grupos D a L, representan aspectos separados e independientes de la invención.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in vivo de este, en donde los sustituyentes A, B, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} y otros sustituyentes mencionados anteriormente tienen valores revelados antes en este, o cualquiera de los siguientes valores (que pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones reveladas anteriormente o a continuación):

En una realización se proveen compuestos como se definió en este en la formula (I), en el cual el grupo C es grupo D (dos anillos fenilos).

En otra realización se proveen compuestos como se definió en este en la formula (I), en el cual el grupo C es grupo E y R_{2a} en hidrógeno.

En otra realización se proveen compuestos como se definió en este en la formula (I), en el cual el grupo C es grupo H y R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno.

En otra realización se proveen compuestos de la formula (I), en el cual el grupo C es grupo seleccionado de D, E, F, G, H, I y J como se definió en este.

En otra realización se proveen compuestos de la formula (I), en el cual el grupo C es grupo seleccionado de D, E, F, G, H, K y L como se definió en este.

En otra realización se proveen compuestos de la formula (I), en el cual el grupo C es grupo seleccionado de D, E, F, G y H como se definió en este.

En una realización adicional se proveen compuestos de la fórmula (I), en el cual el grupo C es grupo seleccionado de D, E, G, e I como se definió en este.

En una realización adicional se proveen compuestos de la fórmula (I), en el cual el grupo C es grupo seleccionado de D, E, J e I como se definió en este. Preferiblemente C es D o E.

En una realización, preferiblemente ambos A y B, son anillos de oxazolidinona.

En otra realización, preferiblemente cualquiera de A y B, son un anillo de oxazolidinona y el otro un anillo de isoxazolina.

En otra realización, preferiblemente ambos A y B, son anillos de isoxazolina.

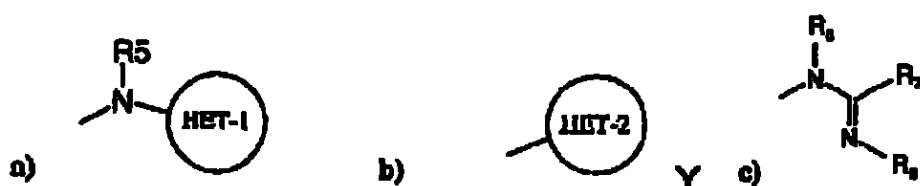
Preferiblemente R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno y uno entre R_{3a} y R_{3b} es hidrógeno y el otro es fluor. Más preferiblemente, R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno y ambos, R_{3a} y R_{3b} son fluor.

En otra realización R_{2a} y R_{3a} son fluor, R_{2b} y R_{3b} son hidrógeno.

En una realización adicional, R_{2a} y R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} son seleccionados para proveer compuestos con tres átomos de fluor presentes sobre los anillos fenilo centrales.

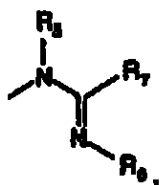
En una realización si C es E, F, G, H, I, J, o I, R_{2a} y R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} son todos hidrógeno.

En un aspecto, si el grupo C es un grupo I o un grupo J y tanto A como B son oxazolidinonas, entonces la oxazolidinona enlazada al grupo fenilo en C no es sustituida por metil acetamida. En un aspecto adicional, si el grupo C es un grupo I o un grupo J, y tanto A como B son oxazolidinonas, y la oxazolidinona (B o A) enlazada al grupo fenilo en C está sustituida por un grupo acetamidometil ($R_{1b}-CH_2$ o $R_{1a}-CH_2$ respectivamente), entonces la oxazolidinona (A o B) que está enlazada al grupo piridilo en C lleva un sustituyente ($R_{1a}-CH_2$ o $R_{1b}-CH_2$ respectivamente) que es seleccionado de



como se describió anteriormente.

En una realización, R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo,



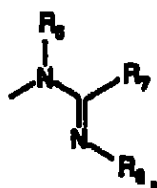
$-NHC(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$ y

Donde W, R_5 y R_6 son como se definió anteriormente, R_4 es seleccionado de hidrógeno, amino, alquilo(1-4C), $-N$ alquilo(1-4C), $-N$ (di-alquilo(1-4C)).

-Oalquilo(1-4C), -Salquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), $-(CH_2)_p$ cicloalquilo(3-6C) o $-(CH_2)_p$ cicloalquenilo(3-6C) donde p es 0,1 o 2;

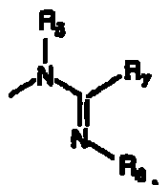
y R_7 es seleccionado de hidrógeno, alquilo(1-8C), $-OR_{12}$, $-SR_{12}$, amino, NHR_{12} , $N(R_{12})(R_{13})$, alquilarilo(1-8C) y mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C).

En otra realización, R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, $-NHC(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$ y



Donde W, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió anteriormente, especialmente en donde R_4 es alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), cicloalquilo (particularmente ciclopropilo) o haloalquilo (particularmente diclorometilo)

En otra realización, R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, $-NHC(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$ y



Donde W, R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió anteriormente, especialmente en donde R_4 es alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C).

Los valores particulares para R_5 (que pueden usarse según sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones reveladas anteriormente o

de aquí en adelante) son hidrógeno, tert-butoxicarbonil y benciloxicarbonil. Más particularmente, R_5 es hidrógeno.

En un aspecto R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilo, o por cualquier grupo $N(R_{12})(R_{13})$. R_{12} y R_{13} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido; R_{14} y R_{15} son independientemente seleccionados de hidrógeno, fenilo o alquilo(1-4C).

Preferiblemente R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, -NHCO-alquilo(1-4C), -NHCS-alquilo(1-4C), -NHCOO-alquilo(1-4C), -OCO-alquilo(1-4C), -HN-HET-1 y HET-2.

Más preferiblemente, R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NHCS-alquilo(1-4C), -HN-HET-1 y HET-2.

En una realización R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, -NHCOMe y -NHCOOMe.

En una realización adicional R_{1a} es seleccionado de hidroxí, -NHCOalquilo(1-4C) (especialmente -NHCOMe), -NHCSalquilo(1-4C) (especialmente NHCSMe, -NHCOOalquilo(1-4C) (especialmente -NHCO)Me) y -OCOalquilo(1-4C) (especialmente -OCOMe) y R_{1b} es HET-2.

En otra realización R_{1a} y R_{1b} son -NHCOalquilo(1-4C) (especialmente -NHCOMe) o HET-2 (especialmente 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il).

En una realización adicional R_{1a} es -NHCOalquilo(1-4C) (especialmente -NHCOMe) y R_{1b} es HET-2 (especialmente 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il).

En una realización R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, acetamido, 1,2,3-triazol-1-il, metil-1,2,3-triazol-1-il e isoxazolinamino.

En una realización HET-1 y HET-2 no están sustituidos. Cuando están sustituidos, los sustituyentes preferidos son seleccionados de alquilo(1-4C), especialmente, metilo y trifluorometilo.

Se prefieren HET-1 y HET-2 como anillos de 5 miembros, en particular HET-1 como isoxazolil, 1,2,5-tiadiazolil o isotiazolil y HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

En un aspecto, HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il es sustituido, preferiblemente por metilo o trifluorometilo.

Una clase de compuestos preferida es el de la fórmula (I) con dos anillos fenilo centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o fluor, R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, -NHCOMe y -HNCOOMe.

Otra clase preferida de compuestos es de la fórmula (I) con dos anillos fenilo centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o fluor; R_{1a} es hidroxí y R_{1b} es HET-2, particularmente 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente sustituido).

Otra clase preferida de compuestos es de la fórmula (I) con dos anillos fenilo centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o fluor; R_{1a} es acetamido y R_{1b} es HET-2, particularmente 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente sustituido).

Otra clase preferida de compuestos es de la fórmula (I) con dos anillos fenilo centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NH-HET-1 y HET-2, en particular HET-1 como isoxazolil, 1,2,5-tiadiazolil o isotiazolil y HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente sustituido) o tetrazol-2-il.

Otra clase preferida de compuestos es de la fórmula (I) donde alguno de A o B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o uno es fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, -NHCOMe, -NHCOOMe, -NH-HET-1 y HET-2, en particular HET-1 como isoxazolil, 1,2,5-tiadiazolil o isotiazolil y HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente sustituido) o tetrazol-2-il.

Otra clase preferida de compuestos es de la fórmula (I) donde alguno de A o B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina;

29

38
73

**R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o fluor;
R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, -NHCOMe,
-NHCOOMe, -NH-HET-1 y HET-2, en particular HET-1 como isoxazolil,
1,2,5-tiadiazolil o isotiazolil y HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente
sustituido) o tetrazol-2-il.**

**Otra clase preferida de compuestos es de la formula (I) con dos anillos fenilo
centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;**

Uno de R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno;

**R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, -NHCOMe,
-NHCOOMe.**

**Otra clase preferida de compuestos es de la formula (I) con dos anillos fenilo
centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;**

Uno de R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno;

**R_{1a} es hidroxil y R_{1b} es HET-2, particularmente 1,2,3-triazol-1-il
(opcionalmente sustituido).**

**Otra clase preferida de compuestos es de la formula (I) con dos anillos fenilo
centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;**

Uno de R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno;

**R_{1a} es acetamido y R_{1b} es HET-2, particularmente 1,2,3-triazol-1-il
(opcionalmente sustituido).**

**Otra clase preferida de compuestos es de la formula (I) con dos anillos fenilo
centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;**

Uno de R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno;

R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NH-HET-1 Y HET-2,

En particular HET-1 como isoxazolil, 1,2,5-tiadiazolil o isotiazolil y HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente sustituido) o tetrazol-2-il.

Otra clase preferida de compuestos es de la formula (I) donde alguno de A o B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina;

Uno de R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno;

R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, -NHCOMe, -NHCOOMe, -NH-HET-1 y HET-2, en particular HET-1 como isoxazolil, 1,2,5-tiadiazolil o isotiazolil y HET-2 como 1,2,3-triazol-1-il (opcionalmente sustituido) o tetrazol-2-il.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cada compuesto individual descrito en los ejemplos, especialmente;

(5S,5S')-N-(3-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida;

N-(((5S,5'RS)-3-{4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida;

(5R,5RS')-3-{2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona;

N-(((5S)-3-{4'-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida;

N-(((5S)-3-{4'-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida; y

(5R)-3-(3-fluoro-4-{5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il}-fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona;

Sección de Proceso:

En un aspecto adicional de la presente invención se provee un proceso para la preparación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este. Se apreciará que durante ciertos de los siguientes procesos, ciertos sustituyentes pueden requerir protección para evitar su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuando dicha protección es requerida, y como dichos grupos protectores pueden ser colocados en el sitio, y luego ser removidos.

Como ejemplos de grupos protectores ver uno de los muchos textos generales acerca del tema, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Síntesis" de Teodora Green (editor, John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden ser removidos por cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocido por el químico experto según sea apropiado para la remoción del grupo protector en cuestión; dichos métodos son escogidos para efectuar la remoción del grupo protector con la menor alteración de los demás grupos en la molécula.

Así, si los reactantes incluyen, por ejemplo, grupos como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas reacciones mencionadas en este.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es por ejemplo, un grupo acilo, como por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un metóxicarbonil, etóxicarbonil o grupo aroilo, como benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos anteriores necesariamente variará con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo como un alcanilo o grupo

alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser removido, por ejemplo por hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de metal alcali, como hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo como un t-butoxicarbonilo puede ser removido por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido apropiado como clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonil como un grupo benciloxycarbonil puede ser removido por ejemplo mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbón, o mediante el tratamiento con un Acido de Lewis como el (tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo de amina primaria es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser removido mediante el tratamiento con una alquilamina, como la dimetilaminopropilamina o con hidracina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxil es por ejemplo, un grupo acilo, como el grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo como benzoilo, o un grupo arilmetilo, como bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variará con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo como un alcanilo o grupo aroilo puede ser removido, por ejemplo por hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de metal alcali, como hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo como el grupo bencilo puede ser removido, por ejemplo mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxil es por ejemplo un grupo esterificados como un grupo metilo o etilo que puede ser removido por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede ser removido por ejemplo mediante el

tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como el ácido trifluoroacético; o por ejemplo un grupo bencilo que puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbón. También se pueden usar resinas como grupos protectores.

Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este, puede prepararse por cualquiera de los procesos conocidos a ser aplicables a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Cuando dichos procesos son usados para preparar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este, estos se proveen como característica adicional y están ilustrados por los siguientes ejemplos representativos. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica (ver, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). La preparación de dichos materiales de partida está descrita dentro de los Ejemplos anexos no limitantes. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a aquellos ilustrados, que están dentro de la habilidad ordinaria de un químico orgánico. La información acerca de la preparación de los materiales de partida necesarios o compuestos relacionados (que pueden ser adaptados para formar materiales de partida necesarios) puede también encontrarse en ciertas Publicaciones de Patentes, los contenidos de las secciones de los procesos relevantes los cuales están incorporados a este como referencia; por ejemplo WO 94-

13649; WO 98-54161; WO 99-64416; WO 99-64417; WO 00-21960; WO 01-40222.

El químico orgánico experto podrá usar y adaptar la información contenida y referenciada dentro de las referencias anteriores, y los ejemplos acompañantes de estos, y también los ejemplos de este, con el fin de obtener los materiales de partida necesarios y los productos. Por ejemplo, el químico experto podrá aplicar las enseñanzas de este para los compuestos de la formula (I) en el cual los dos grupos fenilo centrales están presentes (esto es cuando el grupo C es un grupo D) para preparar compuestos en donde el grupo C es cualquiera de los grupos E a L como se definió anteriormente. Así mismo, en los procesos ilustrados más adelante, el químico experto será capaz de aplicar las enseñanzas según sea necesario para preparar los compuestos en los cuales ambos anillos A y B son isoxazolina y aquellos compuestos en los cuales uno de los anillos A o B es isoxazolina y el otro es oxazolidinona.

De esta forma, la presente invención también provee que los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres hidrolizables in vivo de estos pueden prepararse por los procesos de a) a d) siguientes (donde las variables son como se definió anteriormente a menos que se exprese lo contrario):

a) modificando un sustituyente en, o introduciendo un sustituyente en otro compuesto de la invención mediante el uso de química estándar (ver por ejemplo, Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamos), Katritzky, Meth-Cohn & Rees); por ejemplo: un grupo hidroxilo se puede convertir en un grupo sililoxi; un grupo acilamino o tiacilamino, por

ejemplo un grupo acetamida (opcionalmente sustituido o protegido sobre el átomo de nitrógeno amido), a un grupo aciloxi, como por ejemplo un grupo acetoxi; un grupo heterocicilamino (opcionalmente sustituido o sobre el átomo de nitrógeno amino), por ejemplo un grupo isoxazol-3-ilamino o un grupo 1,2,5-tiadiazol-3-ilamino; un grupo heterocicilil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono diferente al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno enlazante del anillo), por ejemplo un grupo 1,2,4-triazol-1-il opcionalmente sustituido en 4-; o un grupo amidino, como un grupo 1-(N-cianoimino)etilamino; dichas conversiones de grupos hidroxí se llevan a cabo directamente (por ejemplo por acilación o reacción de Mitsunobu) o a través de la intermediación de uno o más derivados (por ejemplo un mesilato o una azida); un grupo alcoxi se puede convertir en un grupo hidroxí o en grupos que se pueden obtener a partir de un grupo hidroxí (ya sea directamente o a través de la intermediación de un grupo hidroxí); un grupo sililoxi se puede convertir en un grupo hidroxí o en grupos que pueden obtener a partir de un grupo hidroxí (ya sea directamente o a través de la intermediación de un grupo hidroxí);

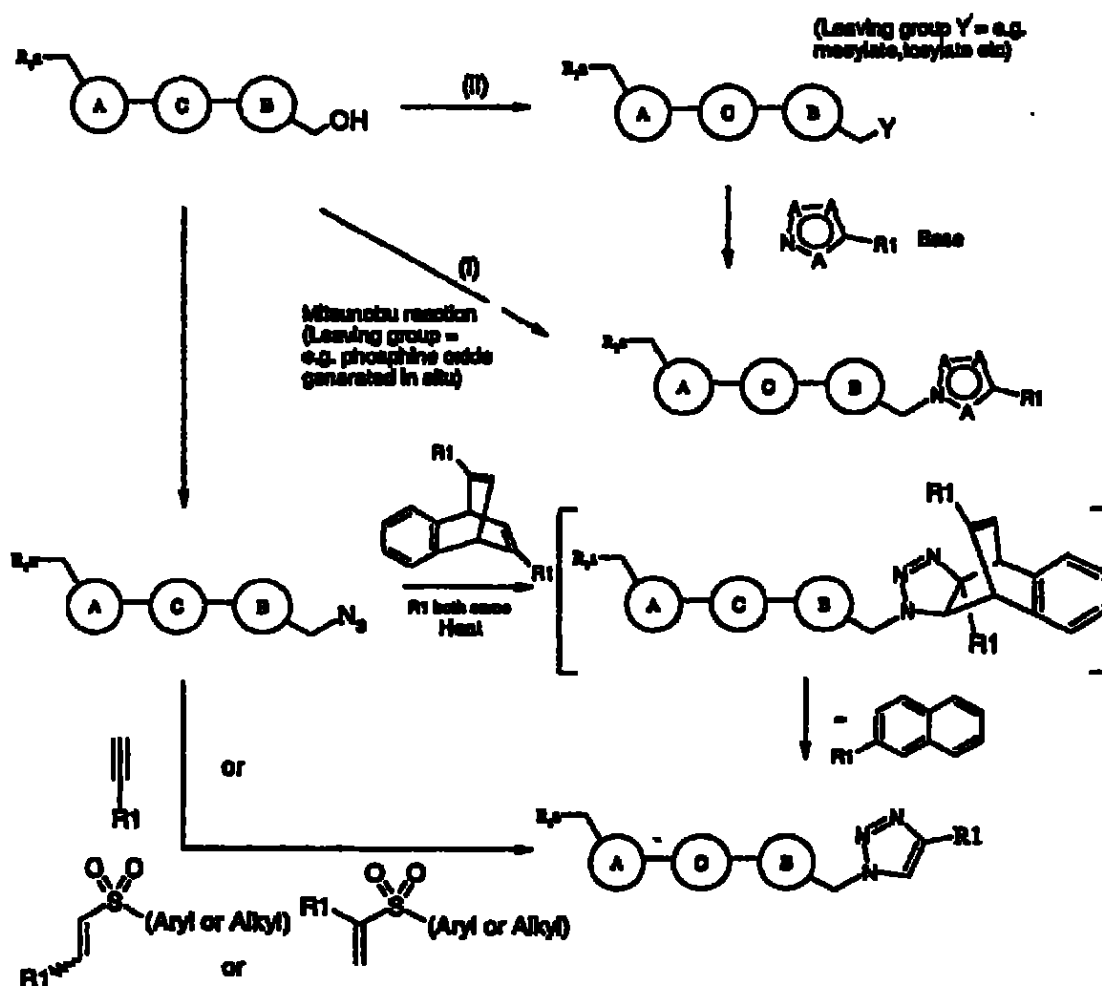
un grupo acilamino o grupo tiacilamino se puede convertir en otro grupo acilamino o tiacilamino; en un grupo heterocicilamino (opcionalmente sustituido o protegido sobre el átomo de nitrógeno amino); un grupo heterocicilil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono diferente al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno enlazante del anillo), por ejemplo un grupo 1,2,4-triazol-1-il opcionalmente sustituido en 4-; o un grupo amidino; dichas conversiones del grupo acilamino se llevan a cabo ya sea directamente o a través de la intermediación de uno o más derivados tales como un grupo amino;

un grupo heterocicilamino (opcionalmente sustituido o protegido sobre el átomo de nitrógeno amino) se puede convertir en otro grupo

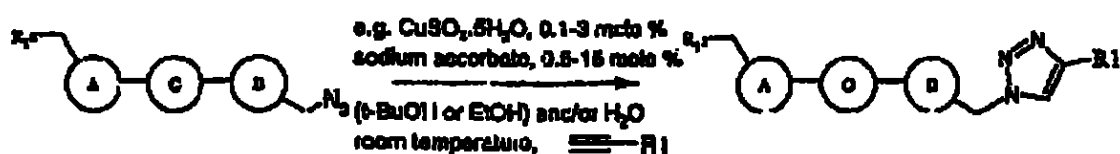
heterocicilamino (opcionalmente sustituido o protegido sobre el átomo de nitrógeno amino) mediante refuncionalización, por ejemplo mediante protección o desprotección del átomo de nitrógeno amino, mediante la introducción de un sustituyente de anillo nuevo, o mediante la refuncionalización de un sustituyente de anillo existente; o

un grupo heterocicilil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono diferente al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno enlazante del anillo) se puede convertir en otro grupo heterocicilil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono diferente al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno enlazante del anillo) mediante la introducción de un sustituyente de anillo nuevo, o mediante la refuncionalización de un sustituyente de anillo existente; por ejemplo por la modificación del sustituyente 4- de un grupo 1,2,3-triazol-1-il sustituido en 4-.

En este caso, los ejemplos dibujados de los métodos de conversión de un grupo hidroxil a un grupo triazol opcionalmente sustituido se ilustran mediante el esquema:

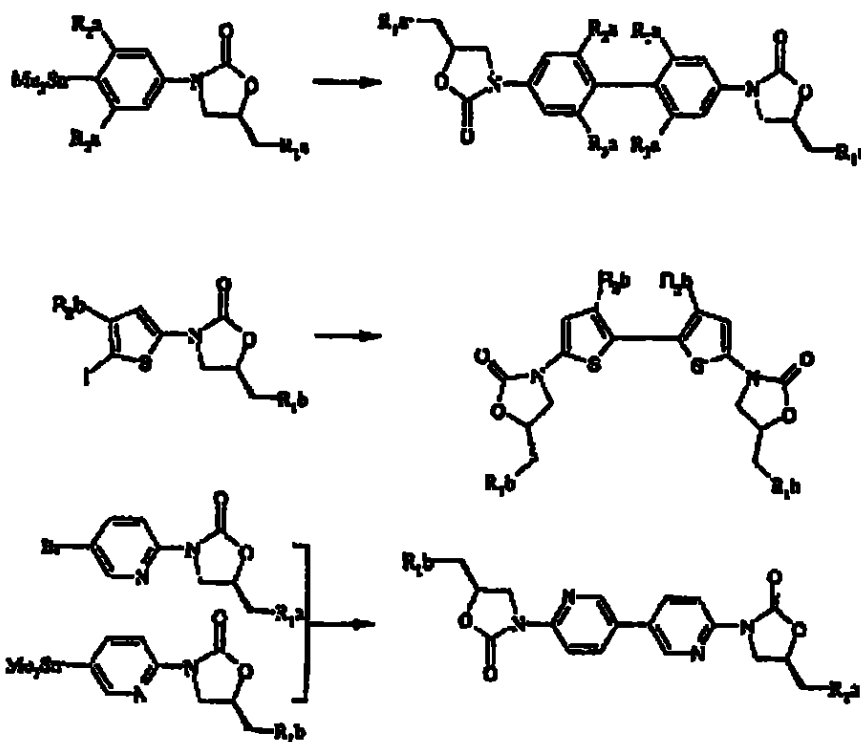


y un ejemplo dibujado del rango de los métodos regioselectivos que se realizan a condiciones muy suaves se ilustra en el siguiente esquema que muestra la cicloadición sobre Cu(I)-catalizado en solución alcohólica acuosa a temperaturas ambientes, de azidas y alquinos terminales para producir 1,2,3-triazoles sustituidos en 4-. (V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, y K.B. Sharpless, Angew, Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596-2599):



b) por la reacción de dos moléculas de un compuesto de la formula (II) (donde X es un grupo saliente útil en el acoplamiento de paladio, por ejemplo boronato, trimetilo de estaño, yodo y bromo) de forma que los enlaces aril-arilo, heteroaril-arilo o heteroaril-heteroarilo reemplacen los dos enlaces arilo-X o heteroarilo-X. Dichos métodos son ahora bien conocidos, ver por ejemplo S.P. Stanforth, *Catalytic Cross-Coupling Reactions in Biaryl Síntesis*, *Tetrahedron*, 54, 1998, 263-303.

El grupo saliente X puede ser el mismo o diferente en las dos moléculas de la formula (II). Por ejemplo

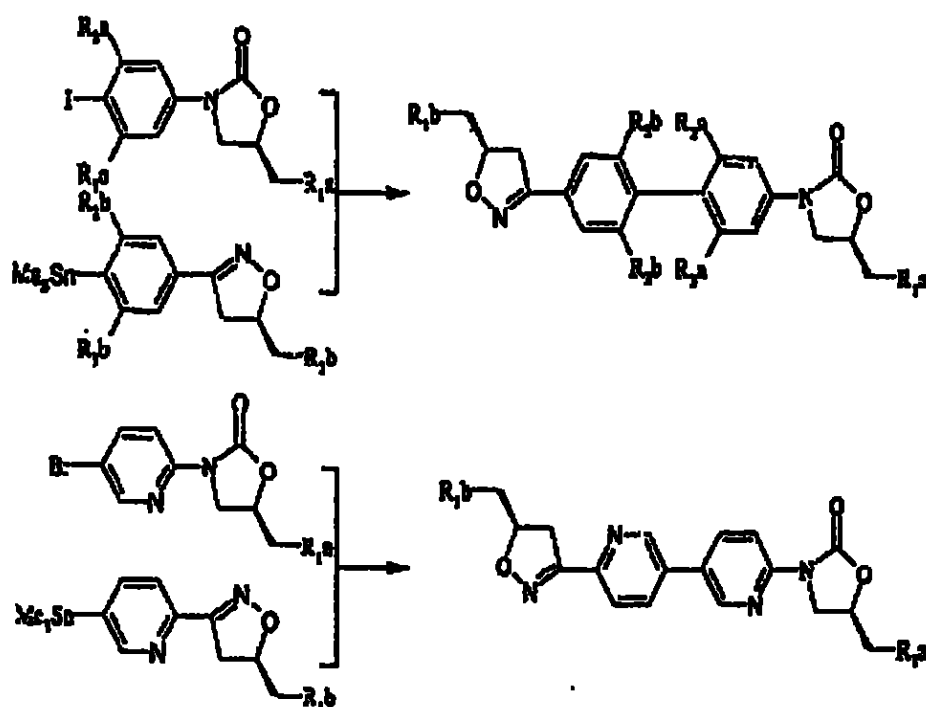


Asimismo, esta química se puede aplicar a los moléculas diferentes de la formula (II), por ejemplo, aquellas en las cuales el anillo A no es el mismo anillo B, en donde X es seleccionado adecuadamente para habilitar el

83

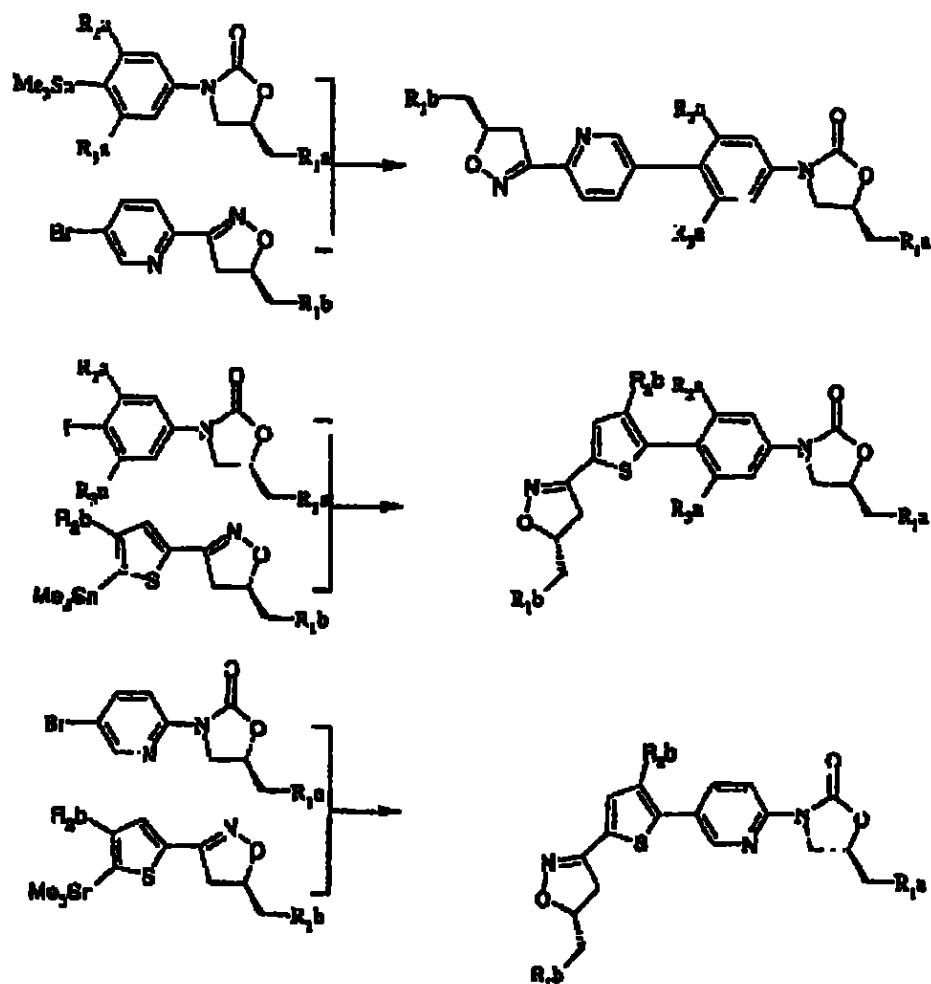
acoplamiento asimétrico de forma que un enlace aril-arilo, heteroaril-arilo, o heteroaril-heteroarilo reemplace dos enlaces diferentes arilo-X o heteroaril-X.

Por ejemplo

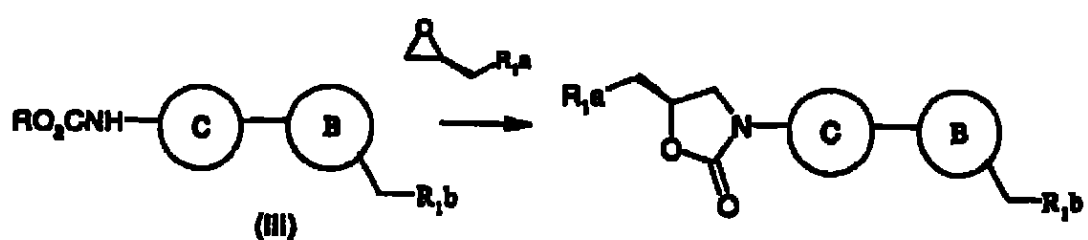


Adicionalmente, esta química se puede aplicar a los moléculas diferentes de la fórmula (II), por ejemplo, aquellas en las cuales el anillo C' no es el mismo anillo C'', en donde X es seleccionado adecuadamente para habilitar el acoplamiento asimétrico de forma que un enlace aril-arilo, heteroaril-arilo, o heteroaril-heteroarilo reemplace dos enlaces diferentes arilo-X o heteroaril-X.

Por ejemplo



c) por la reacción de un carbamato de derivado (III) (hetero)biarilo con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo oxazolidinona en la posición arilo no desarrollada.

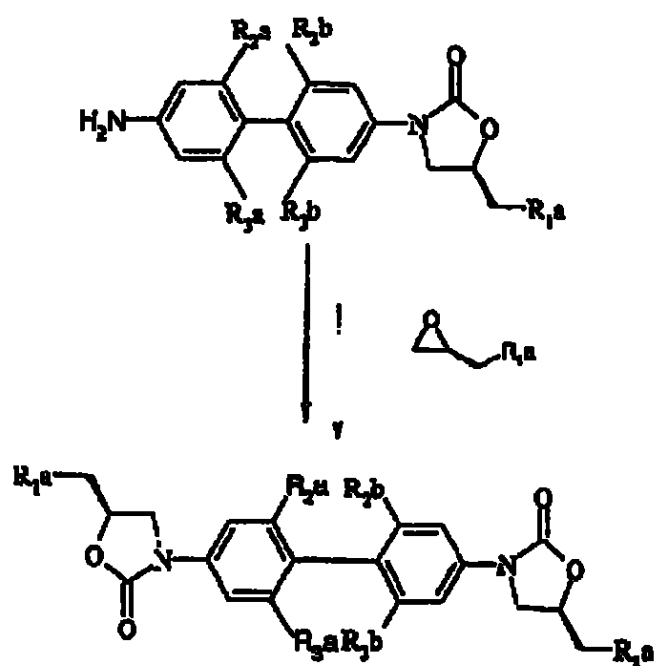


También se conocen bien en la técnica variaciones en este proceso en las cuales el carbamato es reemplazado por un isocianato o una amina y/o el

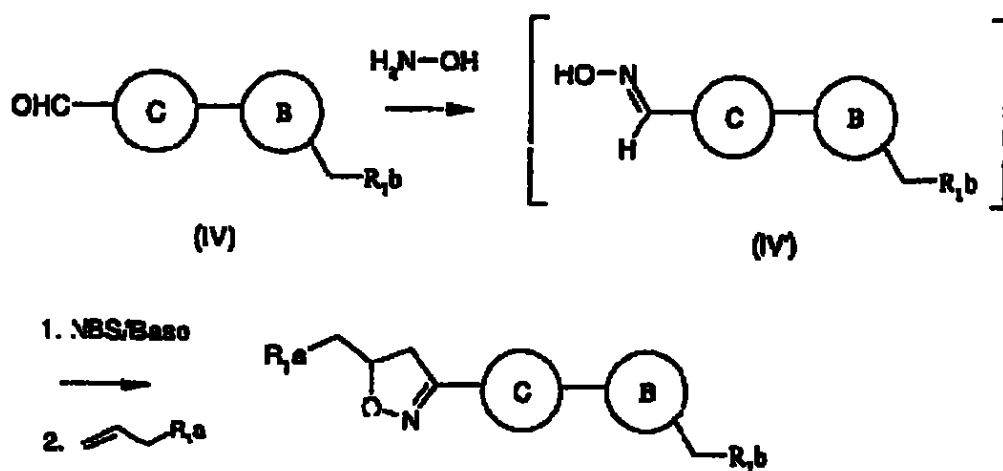
41

85

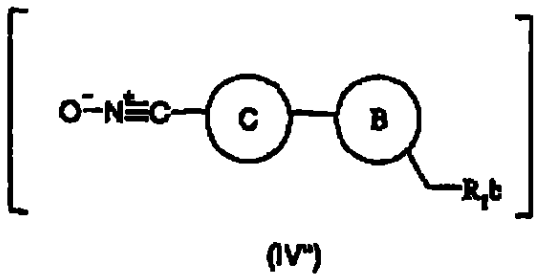
oxirano es reemplazado por un reactivo equivalente $X-CH_2CH(O-$ opcionalmente protegido) CH_2R_{1a} , donde X es un grupo desplazable. Por ejemplo,



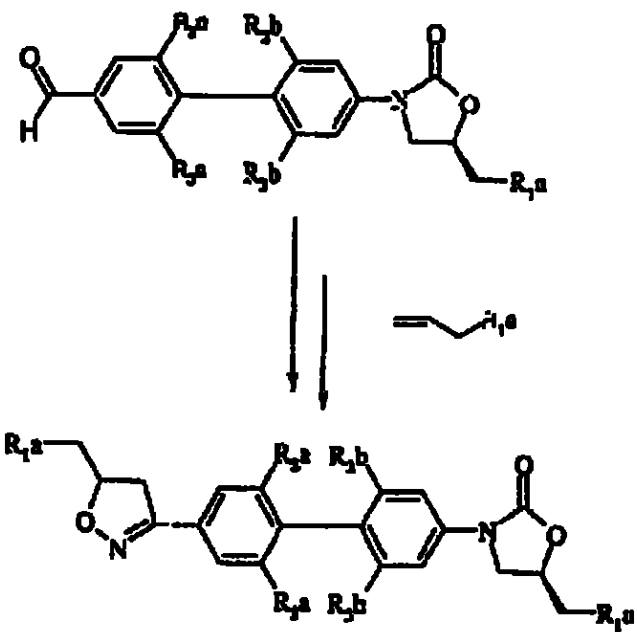
d) por la reacción de un derivado (IV) (hetero)biarilo para formar un anillo isoxazolina en la posición arilo no desarrollada.



También se conocen bien en la técnica variaciones en este proceso en las cuales el intermediario reactivo (un oxido de nitrilo IV'') se obtiene de una forma diferente a la oxidación de una oxima (IV').



Por ejemplo, la oxidación de una oxima bifenilcarboxaldehido apropiadamente sustituido en presencia de un derivado de alilo apropiadamente sustituido produce una isoxazolina de la estructura requerida.



La remoción de cualquier grupo protector, la formación de una sal farmacéuticamente aceptable y/o un ester hidrolizable *in vivo* están dentro de la habilidad de un químico orgánico común usando técnicas estándar. Además, los detalles de estos pasos, por ejemplo la preparación de los pro-

fármacos de ester hidrolizables *in vivo* se han dado por ejemplo, en la sección anterior de dichos ésteres.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, esta se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un material de partida ópticamente activa (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica de un paso de reacción adecuado), o por resolución de una forma racémica del compuesto o intermediario usando un procedimiento estándar, o por separación cromatográfica de diastereoisómeros (cuando se producen). Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de compuestos y/o intermediarios ópticamente activos.

Asimismo, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto de la invención, este se puede obtener llevando a cabo los procedimientos anteriores usando un regioisomero puro como un material de partida, o por resolución de una mezcla de regioisómeros o intermediarios usando un procedimiento estándar.

Según una característica adicional de la invención, se provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un ester hidrolizable *in vivo* de este, para el uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto antibacterial en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho animal, de una cantidad efectiva de un compuesto de

44
98
88

la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster hidrolizable *in vivo* de este.

La invención también provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster hidrolizable *in vivo* de este para uso como medicamento; y el uso de un compuesto de la invención de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster hidrolizable *in vivo* de este para la fabricación de un afecto antibacterial en un animal de sangre caliente como el hombre.

Con el fin de usar un compuesto de la invención, un éster hidrolizable *in vivo* o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de un éster hidrolizable *in vivo* (de aquí en adelante en esta sección se relaciona con composiciones farmacéuticas "un compuesto de esta invención") para el tratamiento terapéutico (incluyendo profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, en particular para el tratamiento de infección, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en una forma estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo por administración oral, rectal o parenteral. Para estos

propósitos, los compuestos de esta invención pueden formularse por medios conocidos en la técnica en cuanto a forma, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, (lípidos) emulsiones, polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, aerosoles (o rociadores), gotas y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas estériles inyectables.

Adicional a los compuestos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden contener o ser co-administradas (simultáneamente, secuencialmente o separadamente) con uno o más fármacos conocidos seleccionados de otros agentes antibacteriales útiles clínicamente (por ejemplo, β -lactamas o aminoglicosidos) y/o otros agentes anti-infecciosos (por ejemplo, un triazole antimicótico o anfotericina). Estos pueden incluir carbapenes, por ejemplo meropenema o imipenema, para ampliar la efectividad terapéutica. Los compuestos de esta invención también pueden contener o ser co-administrados con productos de proteína bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI) o inhibidores de bomba de emisión para mejorar la actividad contra la bacteria gram negativa y la bacteria resistente a agentes antimicrobiales.

Una composición farmacéutica apropiada de esta invención es una adecuada para administración oral en forma de dosis de unidad, por ejemplo una tableta o cápsula que contiene entre 1 mg y 1 g de un compuesto de esta invención, preferiblemente entre 100 mg y 1 g de un compuesto. Especialmente se prefiere una tableta o cápsula que contiene entre 50 mg y

800 mg de un compuesto de esta invención, particularmente en el rango de 100 mg a 500 mg.

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada por inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, por ejemplo una inyección que contiene entre 0.1% peso/volumen y 50% peso/volumen (entre 1 mg/ml y 500 mg/ml) de un compuesto de esta invención.

Cada paciente puede recibir por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.5 mgkg^{-1} a 20 mgkg^{-1} de un compuesto de esta invención, administrando la composición de 1 a 4 veces al día. En otra realización se administra una dosis diaria de 5 mgkg^{-1} a 20 mgkg^{-1} . La dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular puede darse mediante una inyección de bolo.

Alternativamente la dosis intravenosa puede darse por infusión continua en un período de tiempo.

Alternativamente cada paciente puede recibir una dosis diaria oral que puede ser aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrando la composición de 1 a 4 veces al día.

Una composición farmacéutica a ser dosificada intravenosamente puede contener ventajosamente (por ejemplo para mejorar la estabilidad) un bactericida apropiado, antioxidante o agente reductor, o un agente secuestrante adecuado.

En el anterior también aplican las composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, uso y características de fabricación del medicamento, las

47 95
91

realizaciones alternativas o preferidas de los compuestos de la invención descritas en este.

Actividad Antibacterial:

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la presente invención son agentes antibacteriales útiles que tienen un buen espectro de actividad in vitro contra organismos gram-positivos estándar, que se usan para detectar la actividad contra la bacteria patógena.

Particularmente, los compuestos farmacéuticamente aceptables de la presente invención muestran actividad contra enterococo, pneumococo y cepas resistentes a la metilicina de S.aureus y estafilococos coagulasa negativos, junto con cepas haemofilus y moxarella. El espectro antibacterial y la potencia de un compuesto particular se puede determinar en un sistema de prueba estándar.

Las propiedades (antibacteriales) de los compuestos de la invención también se pueden demostrar y evaluar in-vivo con pruebas convencionales, por ejemplo por dosificación oral y/o intravenosa de un compuesto a un animal de sangre caliente usando técnicas estándar. Se obtuvieron los siguientes resultados sobre un sistema de prueba in-vitro estándar. La actividad se describe en términos de la concentración mínima inhibitoria (MIC) determinada por la técnica agar-dilución con un tamaño de inóculo de 10^4 CFU/punto. Típicamente, los compuestos son activos en el rango 0.01 a 256 $\mu\text{g/ml}$.

Se probó estafilococo sobre agar, usando un inóculo de 10^4 CFU/punto y una temperatura de incubación de 37°C durante 24 horas – condiciones de prueba estándar para la expresión de resistencia a la meticilina.

Estreptococo y enterococo fueron probados sobre agar complementado con 5% de sangre de caballo desfibrinada, un inóculo de 10^4 CFU/punto y una temperatura de incubación de 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante 48 horas – se requiere sangre para el crecimiento de algunos organismos de prueba. Se probaron organismos gram negativo fastidiosos en caldo Mueller-Hinton, complementado con hemina y NAD, crecidos aeróbicamente durante 24 horas a 37°C , y con un inóculo de 5×10^4 CFU/agujero.

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

<u>Organismo</u>		<u>MIC ($\mu\text{g/ml}$)</u>
Estafilococo aerus	MSQS	0.25
	MRQR	0.5
Estreptococo pneumoniae		0.06
Estreptococo pyogenes		0.13
Haemofilos influenzae		2.0
Moraxela catarrhalis		0.5

MSQS: sensible a meticilina y sensible a quinilona

MRQR: resistente a meticilina y resistente a quinilona

Ciertos intermediarios y/o Ejemplos de referencia descritos más adelante están dentro del alcance de la invención y pueden también poseer actividad útil, y se proveen como una característica adicional de la invención.

Ahora la invención es ilustrada, pero no se limita a los siguientes ejemplos el los cuales, a menos que se declare otra cosa:

- (i) las evaporaciones fueron realizadas por evaporación rotatoria in vacuo y los procedimientos de trabajo se llevaron a cabo después de la remoción de los sólidos residuales mediante filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es típicamente en el rango de 18-26 °C y sin exclusión de aire a menos que se declare otra cosa, o a menos que el experto trabajara de otra forma en una atmósfera inerte;
- (iii) Se usó una columna de cromatografía (por procedimiento flash) para purificar los compuestos y se realizó sobre silica Merck Kiesel (Art. 9385) a menos que se declare de otra forma;
- (iv) Los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (v) La estructura de los productos finales de la invención fueron generalmente confirmados mediante NMR y técnicas de masa espectral [el espectro de resonancia magnética de protón fue generalmente determinado en DMSO-d₆ a menos que se especifique otra cosa, usando un espectrómetro Varian Gemini 2000 trabajando a una intensidad de campo de 300 Mhz, o un espectrómetro Bruker AM250 trabajando a una intensidad de campo de 250MHz; se reportaron desplazamientos químicos en partes por millón de campo bajo de tetrametisilano como un

estándar interno (escala σ) y las multiplicidades pico se muestran de este modo; s, singlet.; d, doublet, AB o dd; doublet o doublets; dt, doublets o triplets; dm, doublet o multiplets; t, triplet, m, multiplet; br, broad; Los datos del espectro de masa bombardeo rápido de átomos (FAB) fueron generalmente obtenidos usando una corrida en electrorociado con un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) en electrorociado y, cuando era apropiado, se recolectaron datos ya sea de ión positivo o de ión negativo]; las rotaciones ópticas se determinaron a 589 nm a 20 °C para soluciones 0.1M en metanol usando un Polarímetro Perkin Elmer 341;

- (vi) Cada intermediario fue purificado al estándar requerido para la etapa subsiguiente y fue caracterizado en suficiente detalle para confirmar que la estructura asignada era correcta; la pureza fue evaluada mediante HPLC, TLC, o NMR y se determinó la identidad mediante espectroscopia infrarroja (IR) espectroscopia de masa o espectroscopia de NMR según fuera apropiado;

- (vii) En donde se usaron las siguientes abreviaturas:

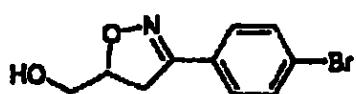
DMF es N,N-dimetilformamida; DMA es N,N-dimetilacetamida; TLC es una cromatografía de capa delgada; HPLC es cromatografía líquida a alta presión; MPLC es cromatografía líquida a media presión; DMSO es dimetilsulfóxido, CDCl_3 es cloroformo deuterado; MS es espectroscopia de masa; ESP es electrorociado: EI es impacto de electrón; CI es ionización química; APCI es ionización química a presión atmosférica; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; fosforilo es $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{-O-}$;

fosfinito es $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-$; Blanquear es "Clorox" hipoclorito de sodio al 6.15%:

(viii) la temperatura es citada como °C.

Ahora se describirá la síntesis de algunos intermediarios usados frecuentemente, seguido por los ejemplos.

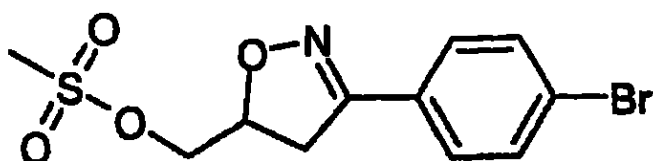
[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol



se adicionaron 4-bromo-benzaldehído oxima (162 g, 789.9 mmol) y alcohol alilo (130.5 ml) a tetrahidrofurano (1000 ml) y luego lejía (5305 ml). La reacción fue enfriada a 0°C y se agitó durante 3 horas. El precipitado fue recolectado y lavado con agua (2x300 ml) para producir el producto deseado (137 g.).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.12 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.49 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 4.92 (t, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.62 (d, 2H).

Ester de ácido metanosulfónico 3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil

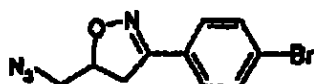


Se adicionó [3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (84.3 g, 328 mmol) a diclorometano anhidro (500 ml) seguido por la adición de trietilamina (614.1 ml, 459.2 mmol). Se dejó que la solución se enfriara a 0°C seguido

por la adición a gotas de metano sulfonil cloruro (30.65 ml, 396 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego se adicionó bicarbonato de sodio acuoso (200 ml). Después de una extracción adicional con diclorometano (2 x 200 ml), las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (110 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.08 (s, 3H); 3.27 (dd, 1H); 3.47 (dd, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.02 (m, 1H); 7.53 (m, 4H).

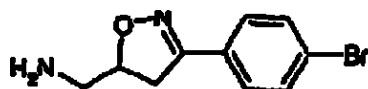
5- Azidometil-3-(4-bromo-fenil)-dihidro-isoxazol



se adicionó ester de ácido metanolulfónico 3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil (55 g, 164.2 mmol) a dimetil formamida (200 ml) seguida por la adición de azida de sodio (21.4 g, 328.4 mmol). La mezcla fue calentada por extracción con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (52 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.25 (dd, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.61 (m, 2H); 4.96 (m, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.71 (d, 2H).

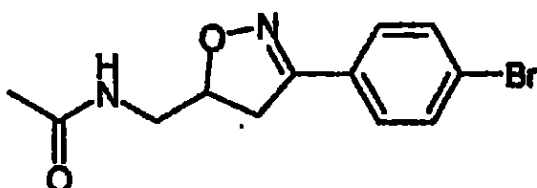
[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



Se disolvió 5-azidometil-3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol (52 g, 184.4 mmol) en diclorometano:metanol:agua 16:5:1 (440 ml) seguido por la adición de 200 gramos de resina trifenilfosfona enlazada a poliestireno (1.6 mmol por gramo). La mezcla fue agitada durante 16 horas y filtrada. La resina fue lavada con diclorometano (200 ml) y metanol (100 ml) y luego los solventes fueron concentrados *in vacuo* para producir el compuesto deseado (47 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.75 (m, 2H); 3.25 (dd, 1H); 3.44 (dd, 1H); 4.69 (m, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.68 (d, 2H).

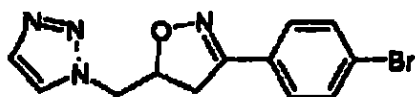
N-[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



Se adicionaron [3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (10 g, 39.1 mmol) y trietilamina (8.2 ml, 58.6 mmol) a diclorometano anhidro (100 ml) y se enfrió a 0°C. Luego se adicionó a gotas cloruro de acetilo (3.0 ml, 43.6 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas seguido por la adición de acetato de etilo (200 ml). El precipitado fue recolectado, lavado con agua (2 x 100 ml) y finalmente con etil éter (2 x 50 ml) para producir el producto deseado (6.9 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.84 (s, 3H); 3.13 (dd, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.47 (dd, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 8.16 (t, 1H).

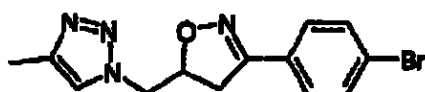
1-[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol



Se adicionaron 5-azidometil-3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol (12.3 g, 43.6 mmol) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (23.6 ml, 218.1 mmol) a dioxano (200 ml), se calentaron a 100 °C y se agitaron durante 6 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* seguida por la adición de etil éter (200 ml). El precipitado fue recolectado, lavado con etil éter (3 x 20 ml) y secado bajo nitrógeno para producir el producto deseado (8.8 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.31 (dd, 1H); 3.62 (dd, 1H); 4.68 (m, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.69 (d, 2H); 7.76 (d, 1H); 8.17 (d, 1H).

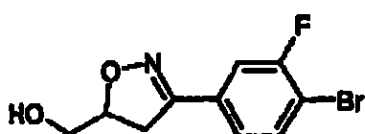
1-[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-4-metil-1H-[1,2,3]triazol



Se adicionaron [3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (10 g, 39.1 mmol) y diisopropiletilamina (33.9 ml, 195.3 mmol) a metanol anhidro (100 ml) seguido por la adición de N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (14.9 g, 50.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se adicionó acetato de etilo. El precipitado fue recolectado, lavado con agua (2 x 50 ml) para producir el producto deseado (4.49 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.23 (s, 3H); 3.28 (dd, 1H); 3.59 (dd, 1H); 4.58 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.86 (s, 1H).

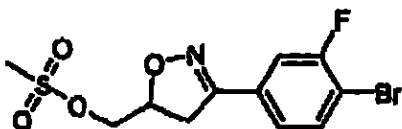
[3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol



Se adicionaron 4-bromo-3-fluoro-benzaldehído oxima (55.7 g, 265.3 mmol) y alcohol alilo (44 ml) a tetrahidrofurano (300 ml) y luego lejía (1791 ml). La reacción se agitó durante cuatro horas seguida por la extracción con tetrahidrofurano (2x200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (66 g.).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.23 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.55 (m, 2H); 4.77 (m, 1H); 5.05 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.81 (t, 1H).

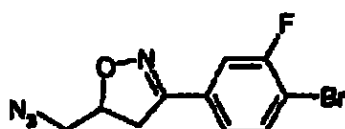
Ester de ácido metanosulfónico 3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil



Se adicionó [3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (30 g, 112.4 mmol) a diclorometano anhidro (300 ml) seguido por la adición de trietilamina (21.8 ml, 157.3 mmol). La solución fue enfriada a 0°C seguido por la adición a gotas de metano sulfonil cloruro (10.4 ml, 134.8 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego se adicionó bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). Después de una extracción adicional con diclorometano (2 x 100 ml), las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (38.7 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.15 (s, 3H); 3.18 (dd, 1H); 3.52 (dd, 1H); 4.29 (m, 2H); 4.99 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.76 (t, 1H).

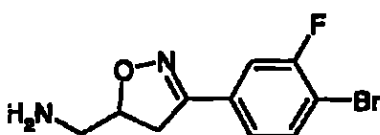
5- Azidometil-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-dihidro-isoxazol



se adicionó ester de ácido metanolulfónico 3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil (38.6 g, 111.9 mmol) a dimetil formamida (100 ml) seguida por la adición de azida de sodio (14.5 g, 223.8 mmol). La mezcla fue calentada a 75°C durante 5 horas y luego se adicionó cloruro de sodio acuoso (200 ml) seguido por la extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (31 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.23 (dd, 1H); 3.52 (dd, 1H); 3.6 (m, 2H); 4.99 (m, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.82 (t, 1H).

[3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



Se disolvió 5-azidometil-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol (31 g, 106.2 mmol) en diclorometano:metanol:agua 16:5:1 (215 ml) seguido por la adición de 100 gramos de resina de resina trifenilfosfona enlazada a poliestireno (1.6 mmol por gramo). La mezcla fue agitada durante 16 horas y filtrada. La resina fue lavada con diclorometano (100 ml) y metanol (50 ml) y

50

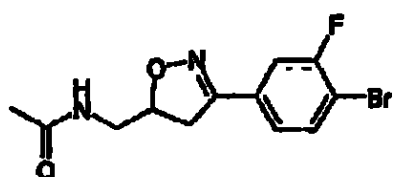
105

101

luego los solventes fueron concentrados *in vacuo* para producir el compuesto deseado (27.9 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.73 (m, 2H); 3.26 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.82 (t, 1H).

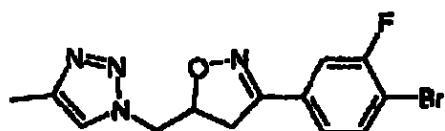
N-[3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



Se adicionaron [3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (9 g, 33.8 mmol) y trietilamina (7 ml, 50.8 mmol) a diclorometano anhidro (100 ml) y se enfrió a 0°C. Luego se adicionó a gotas cloruro de acetilo (2.8 ml, 40.6 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas seguido por la adición de acetato de etilo (200 ml). El precipitado fue recolectado y lavado con agua (2 x 50 ml) para producir el producto deseado (5 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.83 (s, 3H); 3.15 (dd, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.48 (dd, 1H); 4.81 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.16 (m, 1H).

1-[3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol

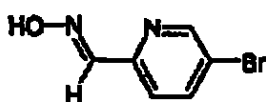


Se adicionaron [3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (9 g, 33.8 mmol) y diisopropiletilamina (21.8 ml, 169.5 mmol) a metanol anhidro (100 ml) seguido por la adición de N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (12.9 g, 43.9 mmol). La

reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se adicionó acetato de etilo. El precipitado fue recolectado y lavado con agua (2 x 50 ml) para producir el producto deseado (3.89 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.05 (s, 3H); 3.07 (dd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.97 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.67 (s, 1H).

5-bromo-piridin-2-carbaldehído oxima

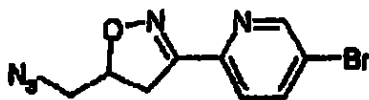


Se adicionó 5-bromo-piridin-2-carbaldehído (60 g, 322 mmol) a metanol (700 ml) y luego se adicionó agua (700 ml) seguido por la adición de clorhidrato de hidroxilamina (28g, 403 mmol). Se adicionó carbonato de sodio (20.5 g, 193.2 mmol) en agua (200 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se adicionó agua (500 ml) y el precipitado fue filtrado y lavado con agua (2 x 300 ml) para producir el producto deseado (60 g.)

NMR (DMSO- d_6) σ : 7.75 (d, 1H); 8.09 (t, 2H); 8.72 (s, 1H); 11.84 (s, 1H).

[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol

5- Azidometil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol

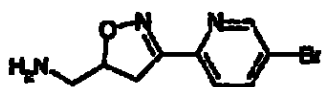


se adicionó éster de ácido metanosulfónico 3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil (30.5 g, 90.77 mmol) a dimetil formamida (50 ml) seguida por la adición de azida de sodio (11.8 g, 181.5 mmol). La mezcla

fue calentada a 75°C durante 5 horas y luego se adicionó cloruro de sodio acuoso (100 ml) seguido por la extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (15 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.24 (dd, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.55 (m, 2H); 5.04 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.82 (s, 1H).

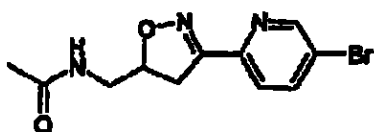
[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



Se disolvió 5-azidometil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (4.4 g, 115.6 mmol) en diclorometano:metanol:agua 16:5:1 (88 ml) seguido por la adición de 25 gramos de resina de resina trifenilfosfona enlazada a poliestireno (1.6 mmol por gramo). La mezcla fue agitada durante 16 horas y filtrada. La resina fue lavada con diclorometano (50 ml) y metanol (25 ml) y luego los solventes fueron concentrados *in vacuo* para producir el compuesto deseado (3 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.55 (s, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.29 (dd, 1H); 3.43 (dd, 1H); 4.72 (m, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.82 (s, 1H).

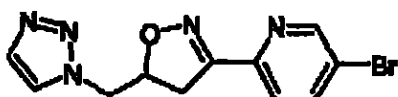
N-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



Se combinaron 5-azidometil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (3 g, 10.6 mmol) y ácido tioacético (10 ml) y se agitaron durante 52 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y luego se adicionó acetato de etilo (20 ml). El precipitado resultante fue filtrado y lavado con acetato de etilo (2 x 20 ml) para producir el producto deseado (1.8 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.25 (s, 3H); 3.12 (dd, 1H); 3.22 (t, 2H); 3.41 (dd, 1H); 4.53 (m, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.09 (dd, 2H); 8.82 (s, 1H).

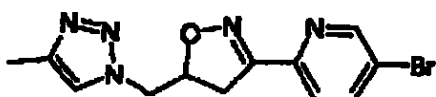
1-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol



Se combinaron 5-azidometil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (1 g, 3.5 mmol) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (1 ml) con dioxano (2 ml) y se sometieron a radiación de microondas en un Sintetizador Personal Smith por 900 segundos a 125 °C. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se adicionó acetato de etilo (5 ml). El precipitado fue filtrado y lavado con acetato de etilo (2 x 5 ml) para producir el producto deseado (417 mg).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.36 (dd, 1H); 3.62 (dd, 1H); 4.6 (m, 2H); 5.25 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.8 (s, 1H).

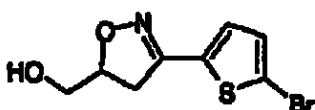
1-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-4-metil-1H-[1,2,3]triazol



Se adicionaron [3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (3.4 g, 13.3 mmol) y diisopropiletilamina (11.8 ml, 66.3 mmol) a metanol anhidro (25 ml) seguido por la adición de N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (5.1 g, 17.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se adicionó acetato de etilo. El precipitado fue recolectado y lavado con agua (2 x 25 ml) para producir el producto deseado (793 mg).

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.98 (s, 3H); 3.10 (dd, 1H); 3.36 (dd, 1H); 4.37 (m, 2H); 4.95 (m, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.92 (d, 1H); 8.55 (d, 1H).

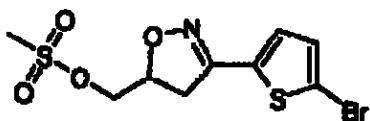
[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol



Se adicionaron 5-bromo-tiofen-2-carbaldehído oxima (40.2 g, 195.2 mmol) y alcohol alilo (32.4 ml) a tetrahidrofurano (200 ml) y luego lejía (1318 ml). La reacción se agitó durante cuatro horas seguida por la extracción con tetrahidrofurano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (19 g.).

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.95 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1H); 3.27 (m, 2H); 4.5 (m, 1H); 4.85 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.08 (d, 1H).

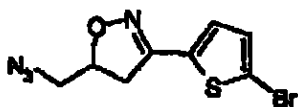
Ester de ácido metanosulfónico 3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil



Se adicionó [3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (10.7 g, 40.6 mmol) a diclorometano anhidro (200 ml) seguido por la adición de trietilamina (7.9 ml, 56.9 mmol). La solución fue enfriada a 0°C seguido por la adición a gotas de metano sulfonil cloruro (3.8 ml, 48.7 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego se adicionó bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). Después de una extracción adicional con diclorometano (2 x 100 ml), las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (9 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.25 (s, 3H); 3.28 (dd, 1H); 3.57 (dd, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.05 (m, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.32 (d, 1H).

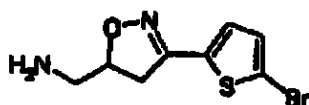
5- Azidometil-3-(5-bromo-tien-2-il)-dihidro-isoxazol



se adicionó éster de ácido metanolulfónico 3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil (9 g, 26.4 mmol) a dimetil formamida (25 ml) seguida por la adición de azida de sodio (3.4 g, 52.8 mmol). La mezcla fue calentada a 75°C durante 5 horas y luego se adicionó cloruro de sodio acuoso (100 ml) seguido por la extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (7.4 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.01 (dd, 1H); 3.3 (dd, 1H); 3.42 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.78 (s, 1H).

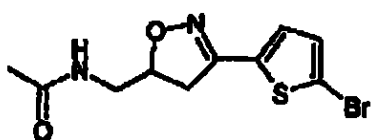
[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



Se disolvió 5-azidometil-3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (5 g, 17.4 mmol) en diclorometano:metanol:agua 16:5:1 (88 ml) seguido por la adición de 20 gramos de resina de resina trifenilfosfona enlazada a poliestireno (1.6 mmol por gramo). La mezcla fue agitada durante 16 horas y filtrada. La resina fue lavada con diclorometano (50 ml) y metanol (25 ml) y luego los solventes fueron concentrados *in vacuo* para producir el producto deseado (4.3 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.55 (m, 2H); 3.01 (dd, 1H); 3.2 (dd, 1H); 4.46 (m, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.12 (d, 1H).

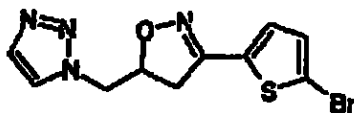
N-[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



Se adicionaron [3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (2.1 g, 8 mmol) y trietilamina (1.7 ml, 12 mmol) a diclorometano anhidro (50 ml) y se enfrió a 0°C. Luego se adicionó a gotas cloruro de acetilo (0.670 ml, 9.6 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas seguido por la adición de acetato de etilo (100 ml). El precipitado fue recolectado y lavado con agua (2 x 25 ml) para producir el producto deseado (1.2 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.86 (s, 3H); 3.15 (dd, 1H); 3.3 (m, 2H); 3.55 (dd, 1H); 4.8 (m, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 8.2 (t, 1H).

1-[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol



Se combinaron 5-azidometil-3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (500 mg, 1.74 mmol) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (1 ml) con dioxano (2 ml) y se sometieron a radiación de microondas en un Sintetizador Personal Smith por 900 segundos a 125 °C. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se adicionó acetato de etilo (5 ml). El precipitado fue filtrado y lavado con acetato de etilo (2 x 5 ml) para producir el producto deseado (234 mg).

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.28 (dd, 1H); 3.59 (dd, 1H); 4.66 (m, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.17 (s, 1H).

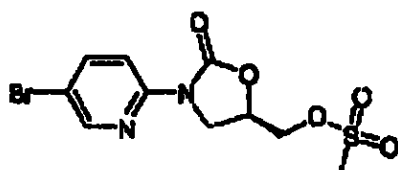
1-[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-4-metil-1H-[1,2,3]triazol



Se adicionaron [3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (2.2 g, 8.4 mmol) y diisopropiletilamina (7.3 ml, 42 mmol) a metanol anhidro (50 ml) seguido por la adición de N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (3.2 g, 10.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se adicionó acetato de etilo. El precipitado fue recolectado y lavado con agua (2 x 25 ml) para producir el producto deseado (793 mg).

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.23 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.55 (dd, 1H); 4.55 (m, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.83 (s, 1H).

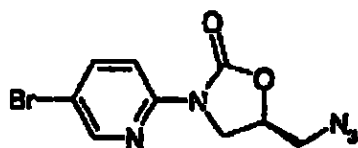
(5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato



Se disolvió (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (15.4 g, 56.4 mM) en cloruro de metileno (150 ml). Se adicionó trietilamina (8.00g, 78.9 mM) y la solución fue desgasificada. Se adicionó a gotas cloruro de metanosulfonilo (7.75 g, 67.7 mM) y la reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. La mezcla fue diluida con bicarbonato de sodio acuoso y el compuesto fue extraído usando cloruro de metileno. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y evaporada para producir un sólido naranja claro (21.24 g).

MS (ESP): 352 (MH⁺) para C₁₀H₁₁BrN₂O₅S

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.27 (s, 3H); 3.94 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.54 (dp, 2H); 5.05 (m, 1H); 8.07-8.09 (m, 2H); 8.53 (s, 1H).



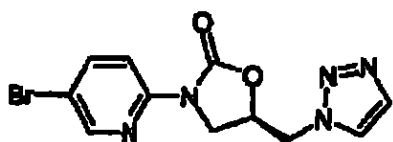
(5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2 ona

Se disolvió (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metasulfonato (21.24 g, 56.4 mM) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml). Se adicionó azida de sodio (7.33 g, 113 mM) y la reacción fue calentada a 75 °C

durante 16.5 horas. La mezcla fue enfriada, diluida con acetato de etilo, lavada con bicarbonato de sodio seguido por agua, secada (sulfato de magnesio) y luego evaporada *in vacuo* para producir un sólido amarillo claro (16.8g)

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.78 (dq, 2H); 3.88 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.93 (m, 1H); 8.08 (m, 2H); 8.51 (s, 1H).

(5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

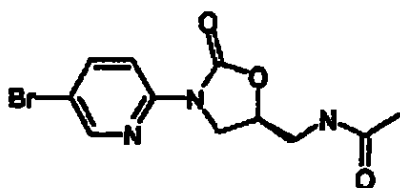


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (5.60 g, 18.7 mM) en 1,4-dioxano (12 ml). Se adicionó biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (10.3 g, 112 mM) y la solución amarilla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La solución carnalita fue concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado (4.36 g) como un sólido beige.

MS (ESP): 324 (MH^+) para $C_{11}H_{10}BrN_5O_2$

NMR (DMSO- d_6) σ : 4.23 (m, 1H); 4.53 (dd, 1H); 5.09-5.11 (m, 2H); 5.40 (m, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.74 (d, 1H).

N-[(5S)-3-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-acetamida

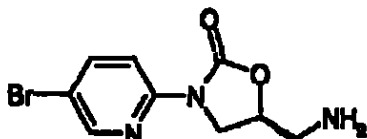


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2 ona (5.60 g, 18.7 mM) en ácido tioacético (10 ml) para producir una solución amarilla. La solución fue desgasificada (degassed) y agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La suspensión gruesa fue concentrada y el producto deseado fue cristalizado con acetona (100 ml) para producir el producto como un sólido amarillo claro (3.25 g).

MS (ESP): 315 (MH^+) para $C_{11}H_{12}BrN_3O_3$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.84 (s, 3H); 3.453-3.46 (m, 2H); 3.86 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 8.08 (s, 2H); 8.25 (t, 1H); 8.52 (s, 1H).

(5S)-5-(aminometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

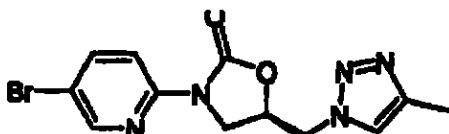


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (5.60 g, 18.7 mM) en acetonitrilo:agua (100:10 ml). Se adicionó trifenilfosfina (5.42g, 20.7 mM). La mezcla de reacción fue desgasificada y agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. El líquido amarillo claro fue concentrado y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo, luego metanol 6% en acetato de etilo. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado como un sólido amarillo claro (4.54 g).

MS (ESP): 272 (MH^+) para $C_9H_{10}BrN_3O_2$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.7 (s, 2H); 2.85 (dp, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.65 (m, 1H); 8.05–8.10 (m, 2H); 8.51 (m, 1H).

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

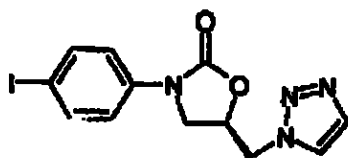


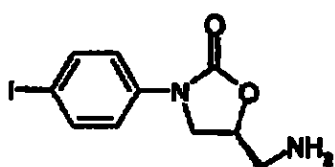
Se disolvió (5S)-5-(aminometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (4.54 g, 16.7 mM) en metanol (100 ml). Se adicionó diisopropiletilmina (5.86 g, 20.9 mM) y la reacción fue enfriada a 0°C en un baño de hielo. Se adicionó ácido toluensulfónico 2-(2,2-dicloro-1-metiletilideno)hidrazida (5.86 g, 20.9 mM) para producir una solución naranja. La solución fue agitada durante la noche mientras se tibia lentamente a temperatura ambiente. El producto deseado fue precipitado como un sólido amarillo (4.10 g). Y filtrado.

MS (ESP): 338 (MH^+) para $C_{12}H_{12}BrN_5O_2$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.24 (s, 3H); 3.99 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78–4.80 (m, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.87 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (dd, 1H); 8.52 (d, 1H).

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





Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (10.0 g, 29.1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml). Se adicionó biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (9.4 ml, 87.2 mmol) y la mezcla se calentó a 10°C durante 24 horas. La solución fue enfriada y purificada mediante cromatografía flash con silica con 1-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 7.2 g del producto deseado.

MS (ESP): 370.96 (MH⁺) para C₁₂H₁₁IN₄O₂

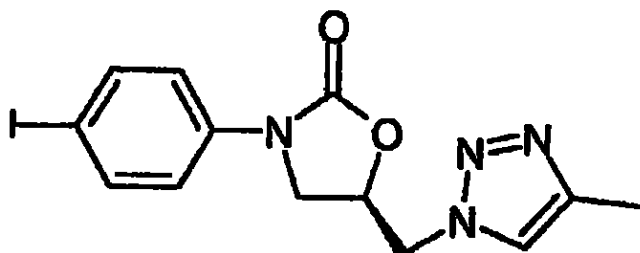
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.88 (dd, 1H); 4.22 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.75 (d, 2H); 8.16 (s, 1H).

(5S)-5-(aminometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (8.0 g, 23.2 mmol) en acetonitrilo (160 ml) y agua (16 ml). Se adicionó trifenilfosfina (7.3g, 27.9 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron removidos por concentración *in vacuo*, y el residuo resultante fue dividido entre agua (200 ml) y diclorometano (200 ml). La capa acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 200 ml) y secada sobre sulfato de sodio. El material crudo fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel con 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente, produciendo el producto deseado (6.0 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.73 (br s, 2H); 2.82 (dp, 2H); 3.83 (dd, 1H); 4.04 (t, 1H); 4.61 (m, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.72 (d, 2H).

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

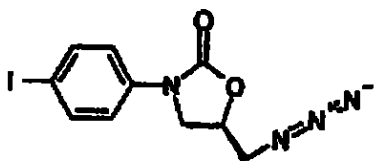


Se disolvió (5S)-5-(aminometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (6.0 g, 18.9 mmol) en metanol (150 ml, $c = 0.1M$) y se enfrió a $0^{\circ}C$. Se adicionó diisopropiletilmina (13.1 ml, 75.4 mmol) y la reacción se agitó a $0^{\circ}C$ durante 5 minutos; se adicionó ácido toluensulfónico 2-(2,2-dicloro-1-metiletilideno)hidrazida y la solución se agitó durante la noche. Los volátiles fueron removidos por concentración *in vacuo*, se adicionó diclorometano y se cristalizó algún producto de la solución; el residuo remanente fue purificado por cromatografía flash sobre sílica gel usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Se combinaron fracciones relevantes produciendo 5.5 g del producto deseado.

MS (ESP): 384.98 (MH^{+}) para $C_{13}H_{13}BrN_4O_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) σ : 2.22 (s, 3H); 3.86 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.75 (d, 2H); 5.09 (m, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.86 (s, 1H).

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

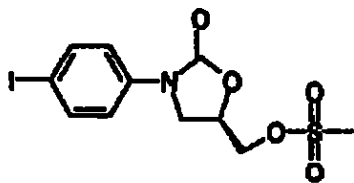


Se disolvió [(5R)-3-(4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metasulfonato (27 g, 68 mmol) en dimetilacetamida (300 ml). Se adicionó cuidadosamente acide de sodio (13.1 g, 202 mmol) y la solución fue calentada a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (500 ml), lavada con agua (2x), salmuera, y secada sobre sulfato de sodio. La cromatografía flash con 0-1% de metanol en diclorometano como eluyente produjo el compuesto deseado (19 g).

MS (ESP): 344.93 (MH⁺) para C₁₀H₉IN₄O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆) σ : 3.74 (superpuesto m, 3H); 4.12 (t, 1H); 4.89 (m, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.74 (d, 2H).

[(5R)-3-(4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato



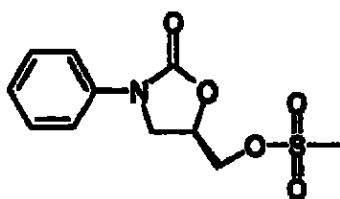
Se disolvió [(5R)-3-fenil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metasulfonato (41 g, 152 mmol) en cloroformo/acetonitrilo (250/250 ml). Se adicionó trifluoroacetato de plata (50 g, 228 mmol) seguido por la adición en forma de porciones de yodo (58 g, 228 mmol). Después de agitación de la reacción durante la noche, el yoduro de plata fue filtrado, y el filtrado fue lavado con soluciones de tiosulfato de sodio al 5% (2 x 500 ml); de bicarbonato de sodio

saturado (500 ml), salmuera; y secado sobre sulfato de magnesio. La solución secada fue evaporada para producir el producto deseado como un sólido amarillo (32 g) que se usó sin purificación adicional.

MS (ESP): 397.93 (MH⁺) para C₁₁H₁₂INO₅S

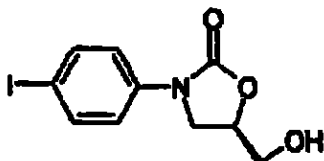
¹H-NMR (DMSO-d₆) σ : 3.25 (s, 3H); 3.80 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.49 (m, 2H); 5.00 (m, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.74 (d, 2H).

[(5R)-3-fenil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato



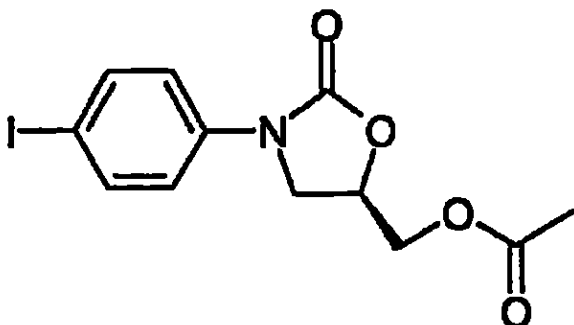
W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 32, 1673-1681 (1989).

[(5R)-5-(hidroximetil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona



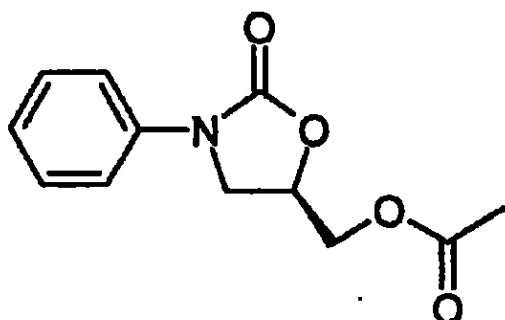
M.B. Gravestock, WO 99/64417

[(5R)-3-(4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil acetato



W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 33, 2569-2578 (1990).

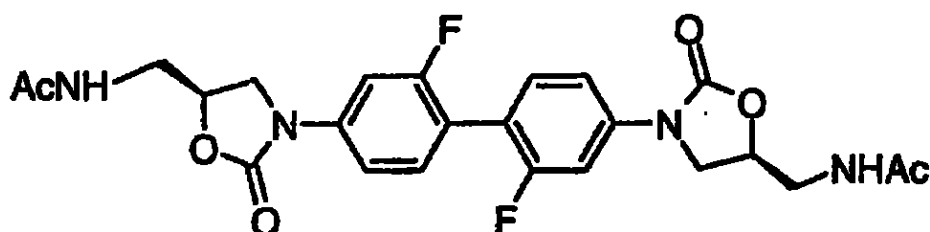
[(5R)-3-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil acetato



W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 32, 1673-1681 (1989).

Ejemplos

Ejemplo 1: (5S,5'S)-N-(3-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida



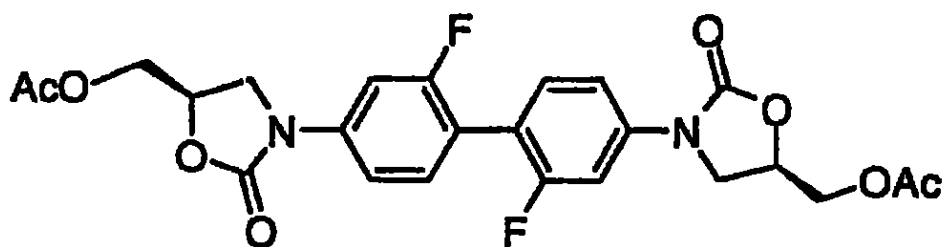
(5S')-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil] acetamida (150 mg, 0.4 mM, ver Upjohn WO 94-13649) y bromuro de tetrabutilamonio (129 mg, 0.4 mM) se agitaron en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) y trietilamina (210 mg, 2 mM), y se desgasificaron por burbujeo de nitrógeno. Se adicionó acetato de paladio (II) (8 mg, 0.04 mM) y el conjunto se calentó a 70°C durante 18 horas. La mezcla fue enfriada, diluida con acetato de etilo (50 ml), lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml), secada (sulfato de magnesio) y evaporada. El residuo fue purificado mediante

cromatografía sobre una columna de sílica de 10 g Mega Bond Elut®, eluyendo con un gradiente creciente en polaridad de 0 a 100% de etil acetato en diclorometano, luego 0 a 20% de metanol en diclorometano. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado (47 mg), después de trituración con un poco de metanol.

MS (ESP): 503 (MH^+) para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_8$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.84 (s, 6H); 3.43 (t, 4H); 3.79 (dd, 2H); 4.18 (t, 2H); 4.76 (m, 2H); 7.44 (superpuesto m, 4H); 7.59 (m, 2H); 8.22 (t, 2H).

Ejemplo 2: Ester de Acido Acético (5R,5'R)-3-[4'-(5-acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil



Usando esencialmente el procedimiento del ejemplo 1, pero partiendo del éster de ácido acético (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil (3.79 g, 10 mM) produjo el compuesto del título (0.94 g) después de la cromatografía.

MS (ESP): 505 (MH^+) para $C_{24}H_{22}N_2O_8$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.05 (s, 6H); 3.89 (dd, 2H); 4.21 (t, 2H); 4.28 (dd, 2H); 4.35 (dd, 2H); 4.98 (m, 2H); 7.47 (superpuesto m, 4H); 7.60 (m, 2H).

Los intermediarios de este compuesto fueron preparados de la siguiente forma:

Ester de ácido acético (5R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil

La (5R)-3-(3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (40 g, 0.189 M, ver Upjohn WO 94-13649) fue suspendida mediante agitación en diclorometano seco (400 ml) bajo nitrógeno. Se adicionaron trietilamina (21 g, 0.208 M) y 4-dimetilaminopiridina (0.6 g, 4.9 mM), seguido por la adición por gotas de anhídrido acético (20.3 g, 0.199 M) durante 30 minutos, y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml), la fase orgánica fue separada, lavada con fosfato dihidrógeno de sodio al 2%, fue secada (sulfato de magnesio), filtrada y evaporada para producir el producto deseado (49.6 g) como un aceite.

MS (ESP): 254 (MH^+) para $C_{12}H_{12}FNO_4$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51 (d, 1H).

Ester de ácido acético (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil

Se disolvió el ester de ácido acético (5R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil (15.2 g, 60 mM) en una mezcla de cloroformo (100 ml) y acetonitrilo (100 ml) bajo nitrógeno, y se adicionó trifluoroacetato de plata (16.96 g, 77 mM). Se adicionó yodo (18.07g, 71 mM) en porciones durante 30 minutos a la solución agitada vigorosamente, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. Como la reacción no era completa, se adicionó una porción adicional de trifluoroacetato de plata (2.64 g, 12 mM) y se continuó con la agitación durante 18 horas. Después de la filtración, la mezcla fue adicionada a una solución de tiosulfato de sodio (3%, 200 ml) y diclorometano (200 ml), y la fase orgánica fue separada, lavada con

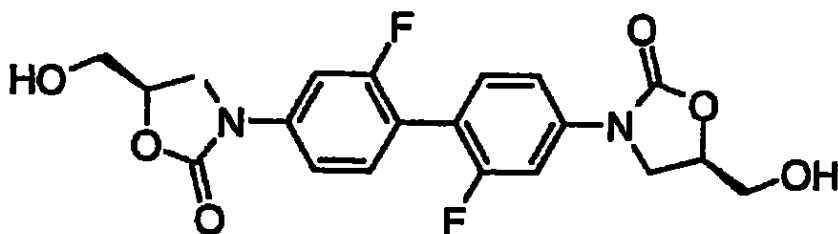
123
120

tiosulfato de sodio (200 ml), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml), con salmuera (200 ml); fue secada (sulfato de magnesio), filtrada y evaporada. El producto crudo fue suspendido en isohexano (100 ml), y se añadió suficiente dietil éter para disolver la impureza carnalita mientras que se agitaba durante 1 hora. La filtración produjo el producto deseado (24.3 g) como un sólido crema.

MS (ESP): 380 (MH⁺) para C₁₂H₁₁FINO₄

NMR (DMSO-d₆) σ : 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H).

Ejemplo 3: (5R,5'R)-4,4'-bis-(5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil

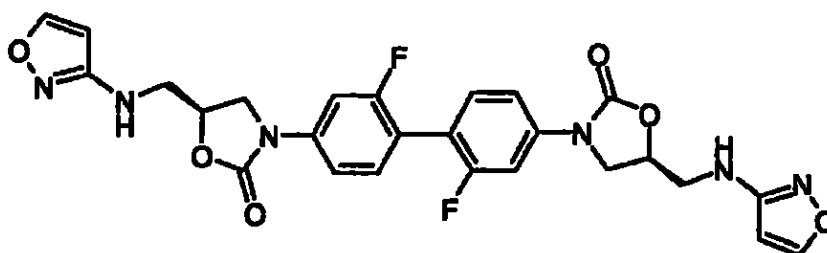


El ester de Acido Acético (5R,5'R)-3-[4'-(5-acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil (940 mg, 1.86 mM) se agitó en una mezcla de metanol (70 ml) y diclorometano (60 ml); se adicionó carbonato de potasio (600 mg, 4.34 mM), y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la neutralización mediante la adición del ácido acético mínimo, la mezcla fue diluida con agua (50 ml), y el solvente orgánico fue evaporado para producir una suspensión acuosa. El sólido fue filtrado, lavado con agua y un poco de dietil éter, y fue secado para producir el producto deseado (740 mg).

MS (ESP): 421 (MH⁺) para C₂₀H₁₈F₂N₂O₆

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.59 (s, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.88 (dd, 2H); 4.13 (t, 2H); 4.73 (m, 2H); 5.21 (t, 2H); 7.47 (s, 4H); 7.61 (dd, 2H).

Ejemplo 4: (5S,5'S)-4-4'-bis-(5-isoxazol-3-ilaminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenilo



Se disolvió *tert*-butil éster de ácido carbámico *N*-(5*R*, 5'*R*)-3-{4'-[5-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)isoxazol-3-ilamino-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-2,2'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-*N*-isoxazol-3-il (150 mg, 0.2 mM) en diclorometano (5 ml), se trató con ácido trifluoroacético (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se evaporó el solvente. El residuo fue tratado con amoníaco acuoso diluido, fue extraído con acetato de etilo (20 ml); la capa orgánica fue lavada con agua (10 ml), salmuera (10 ml), secada (sulfato de magnesio), y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre una columna de sílica de 10 g Mega Bond Elut®, eluyendo con un gradiente creciente en polaridad de 0 a 10% de metanol en diclorometano. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado (39 mg)

MS (ESP Negativa): 597 ($M-H^+$) para $C_{26}H_{22}F_2N_6O_6 + HCOOH$

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.46 (t, 4H); 3.86 (dd, 2H); 4.21 (t, 2H); 4.91 (m, 2H); 6.01 (d, 2H); 6.55 (t, 2H); 7.44 (superpuesto m, 4H); 7.61 (dd, 2H); 8.39 (d, 2H).

Los intermediarios de este compuesto fueron preparados de la siguiente forma:

(5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi metiloxazolidin-2-ona

El ester de ácido acético (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil (30 g, 79 mM) fue tratado con carbonato de potasio (16.4 g, 0.119 mM) en una mezcla de metanol (800 ml) y dicloroetano (240 ml) a temperatura ambiente durante 25 minutos, luego se neutralizó inmediatamente por la adición de ácido acético (10 ml) y agua (500 ml). El precipitado fue filtrado, lavado con agua y disuelto en diclorometano (1.2 L), la solución fue lavada con bicarbonato de sodio saturado y secado (sulfato de magnesio). La filtración y evaporación produjo el producto deseado (23 g).

MS (ESP): 338 (MH⁺) para C₁₀H₉FINO₃

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

Ester de ácido metanosulfónico (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil

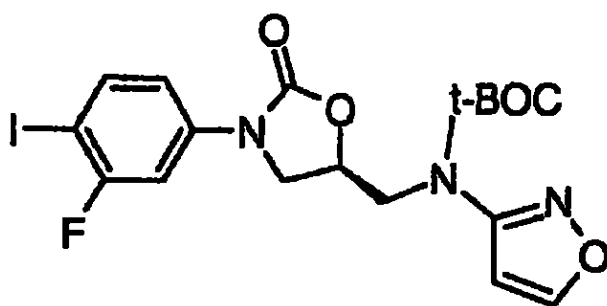
La (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (6.07 g, 18 mM) en diclorometano seco (200 ml) bajo nitrógeno fue tratada con trietilamina (2.54 g, 25 mM) y una corrida de cloruro de metanosulfonilo (2.47 g, 22 mM), a gotas durante 30 minutos a 0°C. Después de la agitación durante 2 horas a 0°C, la mezcla fue diluida con agua (200 ml), la capa orgánica fue separada, lavada con ácido clorhídrico (2N, 100 ml) solución de bicarbonato de sodio (5%, 100 ml), salmuera (100 ml) y fue secada (sulfato de magnesio). El residuo, después de evaporación, fue disuelto en el mínimo

de diclorometano, y se adicionó un exceso de isohexano para precipitar el producto deseado (7.05 g).

MS (ESP): 416 (MH⁺) para C₁₁H₁₁FINO₅S.

NMR (DMSO-d₆) σ : 3.26 (s, 3H); 3.81 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.46 (dd, 1H); 4.53 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

Tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilo

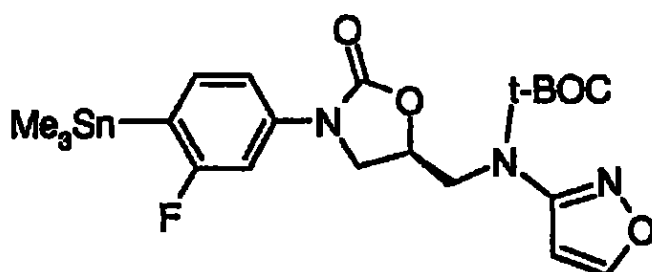


A hidruro de sodio (60% en aceite, 9.04 mM) suspendido en N,N-dimetilformamida seco (10 ml) bajo nitrógeno, se le adicionó a gotas tert-butil éster de ácido carbámico N-isoxazol-3-il (1.66g, 9.04 mM) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó lentamente ester de metano-ácido sulfónico (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil (2.5 g, 6.02 mN) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla fue calentada a 75°C durante dos horas. Después de enfriamiento, la mezcla fue diluida con bicarbonato de sodio acuoso (5%, 300 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), secada (sulfato de magnesio), evaporada y el producto crudo fue purificada por cromatografía sobre una columna de silica de 50 g Mega Bond Elut®, eluyendo con diclorometano. Se combinaron fracciones relevantes para producir el compuesto del título (1.73 g).

MS (ESP): 504 (MH⁺) para C₁₈H₁₉FIN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.47 (s, 9H); 3.84 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.19 (t, 1H); 4.99 (dd, 1H); 4.99 (m, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H); 8.79 (d, 1H).

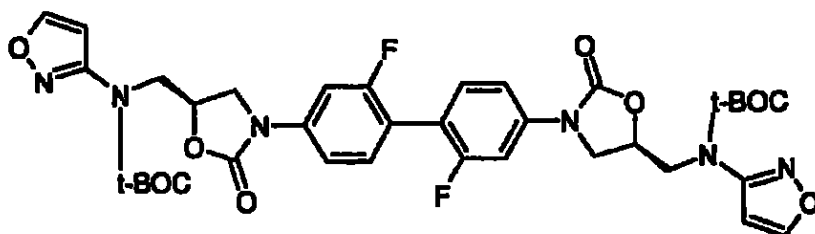
Tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-trimetilestanil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilo



El tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]- N-isoxazol-3-ilo (1.44 g, 2.86 mM) en dioxano anhidro (150 ml) fue desgasificado mediante burbujeo de nitrógeno, y se adicionó una solución de hexametilditín (ligemente mol. Equiv. en exceso) en dioxan (50 ml), seguida del cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.1 mol. equiv.). La mezcla fue calentada a 110°C durante 20 horas, enfriada, filtrada a través de celita y se evaporó el solvente. El residuo fue purificado por cromatografía sobre una columna de silica de 50 g Mega Bond Elut®, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de diclorometano en isohexano. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado (1.2 g).

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.33 (s, 9H); 1.50 (s, 9H); 3.86 (dd, 1H); 4.00 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.28 (dd, 1H); 5.02 (m, 1H); 6.87 (d, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.43 (superpuesto m, 2H); 8.82 (d, 1H).

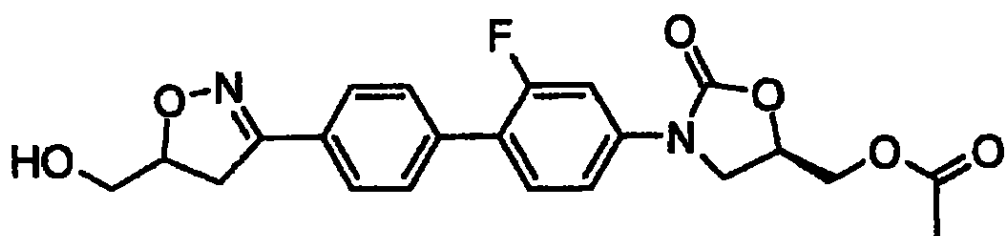
Tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R,5'R)-3-[4'-[5-N-(tert-butoxicarbonil)isoxazol-3-ilamino-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluorobifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-N-isoxazol-3-il



El tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-trimetilestannil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilo (540 mg, 1mM) y el yoduro de cobre (II) (0.2 mol. equiv.) fueron suspendidos en N,N-dimetilformamida (3 ml) y desgasificados mediante burbujeo de nitrógeno, y la mezcla fue calentada bajo nitrógeno a 70° durante 18 horas. Después de enfriamiento, se adicionó una solución de fluoruro de potasio (10%, 10 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de la dilución con agua (50 ml), se extrajo el material orgánico con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica fue lavada con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), fue secada (sulfato de magnesio), y fue evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía sobre una columna de silica de 20 g Mega Bond Elut®, eluyendo con un gradiente creciente en polaridad de 0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto del título (191 mg).

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.50 (s, 18H); 3.91 (dd, 2H); 4.01 (dd, 2H); 4.38 (superpuesto m, 4H); 5.04 (m, 2H); 6.86 (d, 2H); 7.49 (m, 4H); 7.60 (dd, 2H); 8.81 (d, 2H).

Ejemplo 5: ((5R,5'RS)-3-[2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil acetato

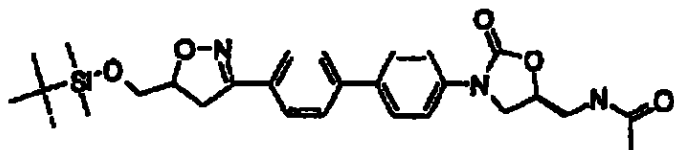


A una solución de [(5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil acetato (500 mg, 1.32 mM, ver Upjohn WO 94-13649) y dicloro [1,1-bis(difenilforfinil)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto (32 mg, 0.04 mM) en tetrahidrofurano (6 mL) se le adicionó trietilamina (0.55 mL, 3.96 mM) seguido de pinacolborano (0.57 mL, 3.96 mM). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 65°C. Después de ca. durante 16 horas, se adicionaron; agua (600 μ L), carbonato de potasio (547 mg, 3.96 mM), acetato de paladio (II) (15 mg, 0.07 mM), 2-(di-*t*-butilfosfinil)bifenil (79 mg, 0.26 mM) y [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (280 mg, 1.09 mM, ver Pharmacia & Upjohn WO 98-07708), y la mezcla resultante se agitó a 65°C para ca. durante 36 horas. La mezcla fue vertida en agua y extraída dos veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y evaporados. El residuo fue purificado sobre silica gel con 75% de acetato de etilo/hexanos para producir 38 mg del producto deseado.

MS (APCI): 429 (M+1) para $C_{22}H_{21}FN_2O_8$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.07 (s, 3H); 3.25 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.53-3.56 (m, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.29-4.37 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.99-5.04 (m, 2H); 7.49 (dd, 1H); 7.63-7.67 (m, 4H); 7.78 (d, 2H).

Ejemplo 6: N-(((5S,5'RS)-3-(4'-{5-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxymethyl)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]acetamida.



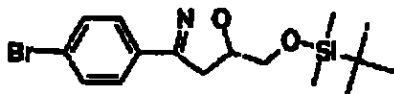
Se colocaron bajo nitrógeno: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il))metil acetamida (800 mg, 2.01 mM), (5RS)-3-(4-bromofenil)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4,5-dihidroisoxazol (746 mg, 2.01 mM), tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (83 mg, 0.080 mM), y tri-2-furilfosfina (37 mg, 0.16 mM). Se adicionó tetrahidrofurano (10 mL) y la solución fue calentada a 65°C durante 16 horas. Se añadió tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (42 mg, 0.04 mM), y tri-2-furilfosfina (18 mg, 0.08 mM) adicional y la solución se agitó 25 h adicionales a 65°C. La solución fue enfriada, absorbida directamente sobre silica gel y sometida a cromatografía con acetato de etilo limpio para producir 870 mg del producto deseado.

MS (APCI): 524 (M+1) para $C_{28}H_{37}N_3O_5Si$

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.86 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.45-3.47 (m, 3H); 3.73-3.83 (m, 3H); 4.18 (m, 1H); 4.78 (m, 2H); 7.61- 7.80 (m, 8H); 8.28 (t, 1H).

Los intermediarios fueron preparados de la siguiente forma:

(5RS)-3-(4-bromofenil)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4,5-dihidroisoxazol



128.

Se combinaron: (5RS)-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]methanol (6.0 g, 0.023 M, ver Pharmacia & Upjohn WO 98-07708), tietilamina (3.9 mL, 0.028 M), y 4-(dimetilamino)piridina (0.56 g, 4.58 mM) en diclorometano (36 mL). Se adicionó una solución de tert-butildimetilsilil cloruro (1M en diclorometano, 26 mL, 0.028 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante fue vertida en agua y extraída con diclorometano. Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio), filtrados y evaporados. El material crudo fue purificado por cromatografía sobre silica gel usando 50% de acetato de etilo/hexanos para producir 8.4 g del compuesto deseado.

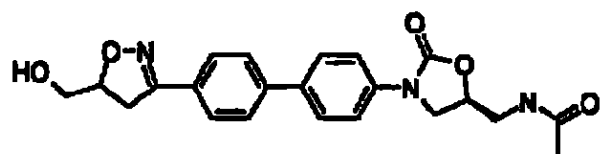
MS (APCI): 371 (M+1) para $C_{10}H_{10}BrNO_2$

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 3.18 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.72 (m, 2H); 4.80 (m, 1H); 7.60-7.68 (m, 4H).

5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol

Para la preparación de este compuesto ver el ejemplo 8.

Ejemplo 7: N-[(5S,5'RS)-3-{4'-5-{([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil] acetamida.



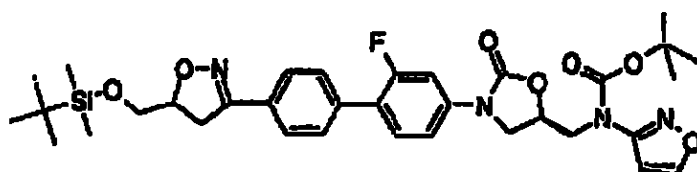
A una solución de N-[(5S,5'RS)-3-{4'-5-{([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil] acetamida

(790 mg, 1.51 mM), en tetrahidrofurano (20 ml) se le adicionó 1.5 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1M. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se adicionó agua (50 ml) y se precipitó el producto sólido. Los sólidos fueron recristalizados de acetona para producir el producto del título (153 mg).

MS (APCI): 410 (M+1) para $C_{22}H_{23}N_3O_5$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.86 (s, 3H); 3.25 (dd, 1H); 3.43-3.49 (m, 3H); 3.53-3.56 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.72-4.80 (m, 2H); 5.02 (t, 1H); 7.63-7.85 (m 8H); 8.27 (t, 1H).

Ejemplo 8: tert-butil N-((5R, 5'RS)-3-(4'-[5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-fluoro-1,1'-bifenil-



4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl N-(isoxazol-3-yl) carbamato.

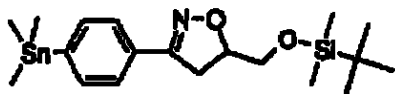
El tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilo (580 mg, 1.15mM), tris(dibencilidineaetona)dipaladio (0) (48 mg, 0.052 mM) y tri-2-furilfosfina (21 mg, 0.090 mM) fueron colocados en un frasco. Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (6ml). La solución purpura resultante se calentó a 100 °C. En unos minutos, la solución se volvió carnalita y se adicionó una solución de 5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (733 mg, 1.61 mM) en dioxano (2 ml). La solución se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, adsorbida sobre silica gel y

sometida a cromatografía eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexanos para producir el producto deseado (636 mg).

MS (APCI): 567 (M+1-100) para C₃₄H₄₃FN₄O₇Si – C₅H₉O₂ (grupo BOC)

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.07 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.23 (dd, 1H); 3.49 (dd, 1H); 3.75 (dq, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.03 (dd, 1H); 4.27-4.34 (m, 2H); 4.81 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 6.89 (br s, 1H); 7.48-7.78 (m, 7H); 8.65 (d, 1H).

El intermediario de este compuesto se preparó de la siguiente forma:

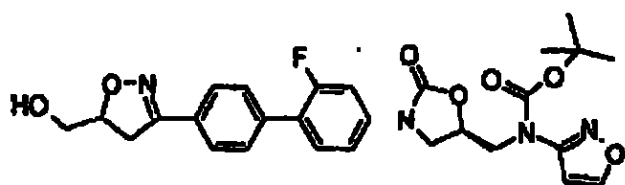


(5RS)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butil(dimetil)sililoxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol

(3.0 g, 8.10 mM) y bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (285 mg, 0.41 mM) fueron colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (30 ml) y la suspensión se calentó a 90 °C. Se adicionó hexametilditin (3.00 g, 9.16 mM) y la solución resultante fue agitada a 90°C durante 16 horas. La solución fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con hexanos y luego con 5% de acetato de etilo/hexanos para producir el producto deseado (3.4 g).

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.24 (s, 9H); 0.83 (s, 9H); 3.18 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.72 (m, 2H); 4.78 (m, 1H); 7.54-7.62 (m, 4H).

Ejemplo 9: tert-butil N-((5R, 5'RS)-3-(2-fluoro-4'-(5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil N-(isoxazol-3-il) carbamato.

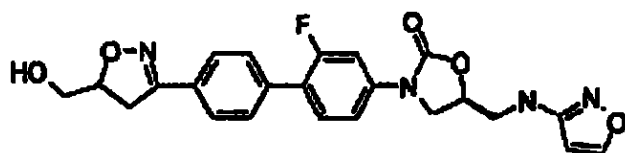


A una solución de tert-butil N-((5R,5'RS)-3-{4'-[5-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil N-(isoxazol-3-il) carbamato (620 mg, 0.93 mM) en tetrahidrofurano (10 ml) se le adicionó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1M (1.00 ml, 1.00 mM). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. Se adicionó agua (aproximadamente 50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel usando 75% de acetato de etilo/hexanos para producir el producto deseado como un sólido blanco (477 mg).

MS (APCI): 553 (M+1) para $C_{28}H_{29}FN_4O_7$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.52 (s, 9H); 4.99 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.54-3.57 (m, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.03 (dd, 1H); 4.27-4.34 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 5.01-5.08 (m, 2H); 6.90 (br s, 1H); 7.48-7.79 (m, 7H); 8.85 (d, 1H).

Ejemplo 10: (5S,5'RS)-3-{2-fluoro-4'-[5-hidroxi]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-1,1'-bifenil-4-il}-5-[(isoxazol-3-ilamino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

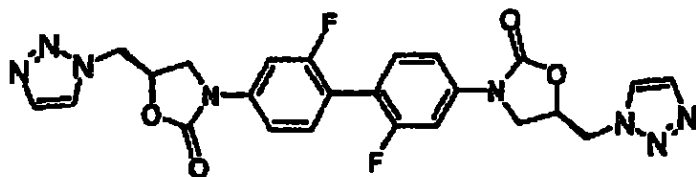


A una solución de *tert*-butil N-((5R,5'RS)-3-{2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxaolidin-5-il)metil N-(isoxazol-3-il)carbamato (474 mg, 0.86 mM) en diclorometano (10 ml) se le adicionó ácido trifluoroacético (5 mL) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente fue evaporado, y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel usando 75% de acetato de etilo/hexanos a 100% de acetato de etilo para producir el producto deseado 227 mg.

MS (APCI): 453 (M+1) para $C_{23}H_{21}FN_4O_5$

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.25 (dd, 1H); 3.43-3.55 (m, 5H); 3.89 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.92-5.02 (m, 2H); 6.03 (d, 1H); 6.59 (t, 1H); 7.46-7.78 (m, 7H); 8.42 (d, 1H).

Ejemplo 11: (5R,5'R)-4-4'-bis-(5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil-2-oxo-oxaolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil



A una mezcla agitada de (5R)-3-{3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxaolidin-2-ona (425 mg, 1.0 mM), 2-bromo-5-ciano-tiazol (189 mg, 1.0 mmol) y yoduro de cobre (I) en dimetilformamida (5 ml) se purgó con una corriente lenta de nitrógeno durante 20 minutos y luego se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0.05 mmol). La mezcla de

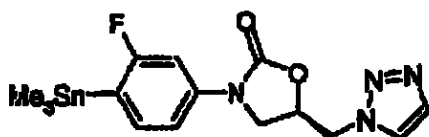
reacción agitada se mantuvo a 70°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción agitada fue tratada con fluoruro de potasio acuoso (10%, 20 ml) y luego se agitó durante 30 minutos; se trató con acetato de etilo (20 ml). El precipitado fue aislado por filtración para producir una fracción A de producto impuro. La fase orgánica fue separada, secada (MgSO_4) tratada con silica gel (500 mg), y evaporada a presión reducida para dejar un sólido de corrida libre. El sólido fue aplicado en una columna de silica gel y eluida con diclorometano-metanol (0%-10% gradiente de metanol) para producir una fracción adicional B de producto impuro. Las fracciones A y B fueron disueltas en DMSO (6 ml en total), combinadas, y purificadas por hplc de fase inversa para producir el producto deseado (18 mg).

MS (ESP): 523 (MH⁺) para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3.95 (dd, 2H); 4.26 (t, 2H); 4.86 (d, 4H); 5.18 (m, 2H); 7.39 (d, 2H); 7.47 (m, 2H); 7.53 (m, 2H); 7.78 (s, 2H); 8.19 (s, 2H).

El intermediario para este compuesto fue preparado de la siguiente forma:

(5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



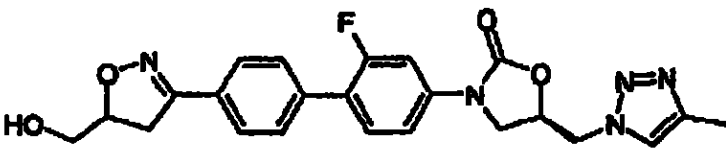
Una mezcla de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (5.39 g, 13.9 mmol) y hexametilditin (5g, 15.3 mmol) en dioxano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno fue tratada con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (487 mg, 0.69 mmol) y luego se agitó a 90 °C a una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Se adicionó silica gel

(5 g) y luego el solvente fue removido a presión reducida. El polvo residual fue colocado en la parte superior de la columna de silica gel (100 g) y eluyó (1% de metanol en diclorometano a 2.5% de metanol en gradiente de diclorometano) para producir el producto deseado (4.545 g).

MS (ESP): 423, 427 (MH⁺) para C₁₅H₁₈FN₄O₂Sn

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.32 (s, 9H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H); 7.33 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).

Ejemplo 12: (5R)-3-{2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



El (5R)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il} -2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (283 mg, 0.5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5ml) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de fluoruro tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1M (0.5 ml, 0.5 mmol) y la reacción se agitó por 30 minutos. El solvente fue removido *in vacuo* y luego se adicionó diclorometano (50 ml). Este fue lavado con agua (50 ml), separado, secado (sulfato de magnesio), filtrado y luego concentrado *in vacuo* sobre silica (2 ml). Este fue luego sometido a cromatografía (10 g silica gel bond elut; 0 a 6% de metanol/diclorometano) para rendir 150 mg (66%) del compuesto deseado.

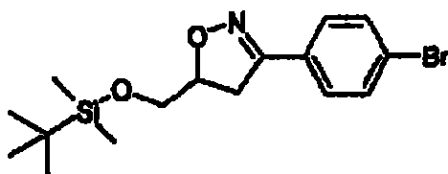
MS (ESP⁺): (M+H)⁺ 452.28 para C₂₃H₂₂FN₅O₄

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (s, 3H); 3.25 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.03 (t, 1H); 5.17 (m,

1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58(dd, 1H); 7.62 a 7.66 (m, 3H); 7.77 (d, 2H); 7.90 (s, 1H).

Los intermediarios de este compuesto fueron preparados como sigue:

3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol

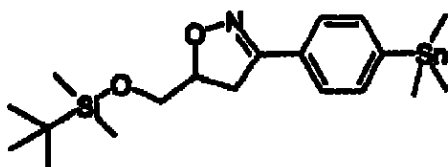


Se disolvió [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (4.44 g, 17 mmol) en una mezcla de trietilamina (2.9 ml, 19 mmol) y diclorometano (100 ml). La solución resultante fue enfriada a 0°C, luego se adicionó una solución de tert-butyldimetilsililcloruro (19 ml) en diclorometano 1M por gotas durante 5 minutos. Se adicionó 4-dimetilamino piridina (0.423 g, 3.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una segunda porción de tert-butyldimetilsililcloruro (19 ml) en diclorometano y trietanolamina (2.9 ml, 19 mmol) se adicionó, y la mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y luego fue redisoluelta en diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (200 ml). La capa de diclorometano fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada *in vacuo* sobre silica gel (5 ml). Esta fue luego sometida a cromatografía de columna (50 g de silica gel bond elut; 0% a 50% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 5.045 g (84%) del compuesto deseado como cristales blancos.

MS (APCI): (M+H)⁺ 370 & 372 para C₁₆H₂₄BrNO₂Si

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.00 (s, 3H); 0.02 (s, 3H); 0.78 (s, 9H); 3.13 (dd, 1H); 3.39 (dd, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.66 (dd, 1H); 4.75 (m, 1H); 7.59 (dd, 4H).

5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol

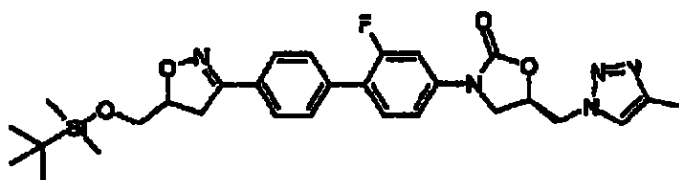


Se disolvió 3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol (5.403 g, 14.6 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se adicionó hexametilditin (5.26 g, 16 mmol) seguido de bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.512 g, 0.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 90 minutos en una atmósfera de argón. El solvente fue removido *in vacuo* y luego el producto crudo fue re-disuelto en acetato de etilo (100 ml). Se adicionó silica gel (5 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. Esta fue luego sometida a cromatografía de columna (50 g de silica gel bond elut; 0% a 50% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 4.893 g (74%) del compuesto deseado como un aceite incoloro.

MS (APCI): (M+H)⁺ 452.23, 453.24, 454.24, 455.24, 456.24, 457.24, 458.24 & 460.25 para C₁₃H₃₃NO₂SiSn

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.05 (s, 3H); 0.07 (s, 3H); 0.30 (s, 9H); 0.84 (s, 9H); 3.17 (dd, 1H); 3.39 (dd, 1H); 3.60 a 3.77 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 7.59 (dd, 4H).

(5R)-3-[4'-[5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

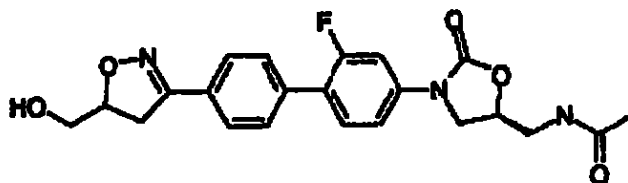


El 5-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (436 mg, 0.96 mol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-yodofenil]-5-[(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxaolidin-2-ona (386 mg, 0.96 mmol) y 2-trifluorofosfina (22 mg, 0.096 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (50 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 90°C. Se añadió una segunda porción de 5-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (436 mg, 0.96 mol), 2-trifluorofosfina (22 mg, 0.096 mmol) y tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (50 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por otras 20 horas a 90°C. Se adicionó sílica gel (2 g) y la mezcla se concentró *in vacuo*. Esta fue purificada por cromatografía de columna (20 g sílica gel bond elut; 30 a 100% de metanol/hexanos) para rendir 283 mg (52%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 566.39 para C₂₉H₃₀FN₅O₄Si

NMR (DMSO-d₆): δ: 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 2.25 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.70 a 3.80 (m, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 5.05 (m, 3H); 5.16 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.62 a 7.66 (m, 3H); 7.77 (d, 2H); 7.90 (s, 1H).

Ejemplo 13: N-(((5*S*)-3-[2-fluoro-4'-(5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida



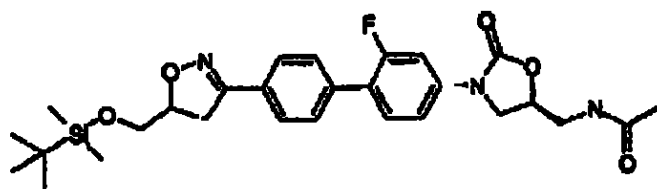
El N-[[[(5S)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il] - 2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida (164 mg, 0.3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de fluoruro tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1M; 0.3 ml, 0.3 mmol) y la reacción se agitó por 30 minutos. El solvente fue removido *in vacuo* y luego se adicionó diclorometano (2 ml). La purificación por cromatografía (SiO₂ 10 g silica gel bond elut; 0 a 6% de metanol/diclorometano) rindió un sólido blanco. Este fue lavado con agua (50 ml) para producir 37.9 mg (29%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 428.24 para C₂₂H₂₂FN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.86 (s, 3H); 3.26 (dd, 1H); 3.46 (m, 3H); 3.54 (m, 2H); 3.81 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.78 (m, 2H); 5.03 (t, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.62 a 7.68 (m, 4H); 7.77 (d, 2H); 8.28(t, 1H).

El intermediario para este compuesto se preparó como sigue:

N-[(5S)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil] acetamida



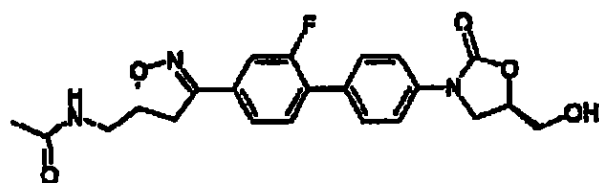
El 5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (427 mg, 0.94 mmol), N-[[[(5S)-3-{3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (355 mg, 0.96 mmol) y 2-trifluorofosfina

(22 mg, 0.094 mmol) fueron disueltos en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (49 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 90°C. Se añadió una segunda porción de 5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (427 mg, 0.94 mol), 2-trifluorofosfina (22 mg, 0.094 mmol) y tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (49 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por otras 20 horas a 90°C. Se adicionó silica gel (2 g) y la mezcla se concentró *in vacuo*. Esta fue purificada por cromatografía de columna (20 g silica gel bond elut; 30 a 100% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 170 mg (33%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 542.42 para C₂₈H₃₈FN₅O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.86 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.46 (m, 2H); 3.49 (dd, 1H); 3.70 a 3.83 (m, 3H); 4.20 (t, 1H); 4.80 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.62 a 7.66 (m, 4H); 7.77 (d, 2H); 8.28 (t, 1H).

Ejemplo 14: N-[(3-{2-fluoro-4'-[(5R)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,1'-bifenil-4-il} 4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]acetamida



El N-[(3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]acetamida (600 mg, 1.5 mmol), (5S)-5-(hidroximetil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (319 mg, 1.0 mmol) y 2-trifluorofosfina (23 mg, 0.1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se

96
140

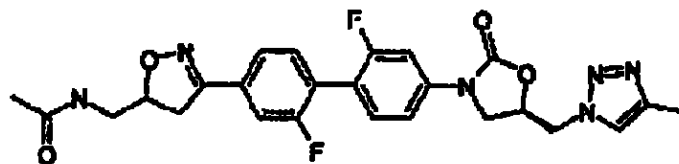
colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó Tris(dibencildiniacetona)dipaladio (0) cloroformo aducto (52 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 90 °C. Se adicionó silica fel (0.5 g) y la mezcla se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía (10 g silica gel bond elut; 0 a 5% de metanol/diclorometano) rindió un sólido blanco. Este fue disuelto en dimetilsulfoxido (0.5 ml) y purificado con HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de 20% acetonitrilo/wagua a 70% acetonitrilo/agua para producir 3.7 mg del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 428.31 para C₂₂H₂₂FN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.83 (s, 3H); 3.16 (dd, 1H); 3.28 (t, 2H); 3.49 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.89 (q, 1H); 4.14 (t, 1H); 4.73 (m, 1H); 4.79 (m, 1H); 5.23 (br s, 1H); 7.53 a 7.59 (m, 2H); 7.61 a 7.67 (m, 3H); 7.70 a 7.73 (d, 2H); 8.15 (t, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un proceso similar al del Ejemplo 14 anterior:

Ejemplo 15: N-[(3-[2,2'-difluoro-4'-[(5R)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-bifenil-4-yl]-4,5-dihidroxazol-5-yl)methyl]acetamida



Redmiento = 51 mg.

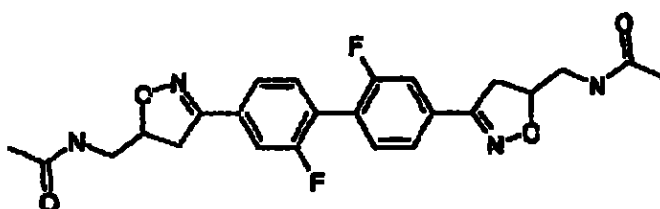
MS (APCI): (M+H)⁺ 511.2 para C₂₅H₂₄F₂N₆O₄

97

141

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.83 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 3.17(dd, 1H); 3.29 (t, 2H); 3.50 (dd, 1H); 3.94 (q, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 4.79 (m, 1H); 5.14 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.50 a 7.62 (m, 5H); 7.89 (s, 1H); 8.15 (t, 1H).

Ejemplo 16: N-[(3-{2,2'-difluoro-4'-[(5R,S)-5-acetamidometil-4,5-dihidroxazol-5-il]-1,1'-bifenil-4-il}-4,5-dihidroxazol-5-il)metil]acetamida



Redmiento = 10 mg.

MS (APCI): (M+H)⁺ 471.2 para C₂₄H₂₄F₂N₄O₄

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.83 (s, 6H); 3.17(dd, 2H); 3.29 (t, 4H); 3.50 (dd, 2H); 4.48 (m, 2H); 7.55 a 7.65 (m, 6H); 8.16 (t, 2H).

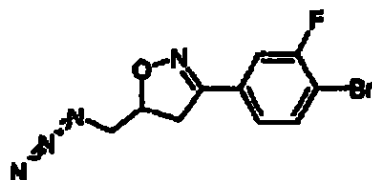
Los intermediarios para estos compuestos fueron preparados como sigue:

[3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metano sulfonato

Se disolvió [3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (7.668 g, 28 mmol) en una mezcla de trietilamina (4.68 ml, 35 mmol) y diclorometano (100ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y luego se adicionó cloruro de metanosulfonilo (2.38 ml, 31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 20 minutos y se dejó que se tibiara a temperatura ambiente. Se adicionó agua y luego se separó la capa orgánica, se seco sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró *in vacuo* para rendir 9.85 g de el compuesto deseado.

MS(APCI): (M+H)⁺ 352.08 & 354.08 para C₁₁H₁₁BrFNO₄S

5-(azidometil)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol



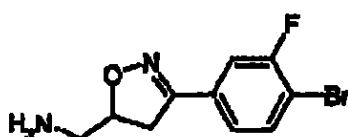
Se disolvió [3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metano sulfonato (9.85 g, 28 mmol) en DMF seco (100 ml). Se adicionó azida de sodio (2.73 g, 42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y se sometió a azeotropía con xileno (20 ml). El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y luego concentrada *in vacuo* para rendir 8.046 g de el compuesto deseado.

MS (APCI): (M+H)⁺ 299.0 & 301.0 para C₁₀H₈BrFN₄O

NMR (CDCl₃) σ : 3.09 a 3.14 (dd, 1H); 3.31 a 3.41 (m, 2H); 3.49 a 3.52 (dd, 1H); 4.88 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.53 (dd, 1H).

NMR (DMSO-d₆) σ : 3.23 (dd, 1H); 3.49 a 3.46 (m, 3H); 4.98 (m, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.83 (dd, 1H).

[3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilamina



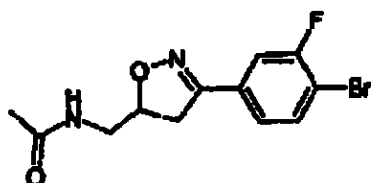
Se disolvió 5-(azidometil)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol (8.046 g, 26.9 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (40 ml) y agua (4 ml). Se adicionó trifenilfosfina (8.48 g, 32.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla de reacción fue luego vertida sobre una columna de cromatografía con silica gel (400 ml). Se eluyó el producto con 10% a 20% de agua/acetonitrilo, luego se liofilizó para rendir 2.67 g del compuesto deseado.

MS (APCI): (M+H)⁺ 273.0 & 275.0 para C₁₀H₁₀BrFN₂O

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73 (m, 2H); 3.26 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.25 a 3.50 (br s, 2H); 4.72 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.78 (t, 1H).

N-([3-(bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)acetamida



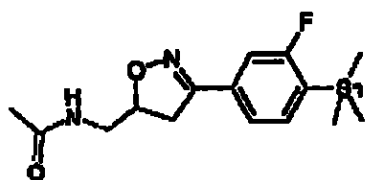
Se disolvió [3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilamina (1.583 g, 5.8 mmol) en una mezcla de piridina (4.7 ml, 58 mmol) y diclorometano (50 ml). Se adicionó anhídrido acético (2.74 ml, 29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (100 ml) y luego se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró *in vacuo* sobre silica gel (1 g). Esta se sometió a cromatografía de columna (silica gel bond elut; 40 a 100% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 1.303 g del compuesto deseado.

MS (APCI): (M+H)⁺ 315.0 & 317.0 para C₁₂H₁₂BrFN₂O₂

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.83 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 3.28 (t, 2H); 3.47 (dd, 1H); 4.79 (m, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H); 8.16 (t, 1H).

N-([3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-

il]metil]acetamida



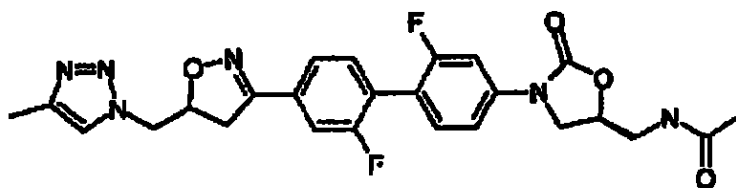
Se disolvió N-([3-(bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]acetamida (1.303 g, 4.13 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se añadió hexametilditin (1.49 g, 4.55 mmol) seguido por bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.216 g, 0.31 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 90°C durante 4 horas a una atmósfera de argón. El solvente fue removido *in vacuo*, y luego el producto crudo fue re-disuelto en acetato de etilo (100 ml). Se adicionó silica gel (5 ml) y la mezcla fue concentrada *in vacuo*. Esta fue luego sometida a cromatografía de columna (20 g de silica gel bond elut; 0% a 100% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 1.201 g (73%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

MS (APCI): (M+H)⁺ 397.21, 398.21, 399.21, 400.21, 401.15, 402.15 & 403.15 para C₁₅H₂₁FN₂O₂Sn

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.36 (s, 9H); 1.83 (s, 3H); 3.13 (dd, 1H); 3.28 (t, 2H); 3.45 (dd, 1H); 4.76 (m, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.77 (br d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 8.15 (t, 1H).

Ejemplo 17: N-[(5S)-2,2'-difluoro-4'-{5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-

il]metil]acetamida



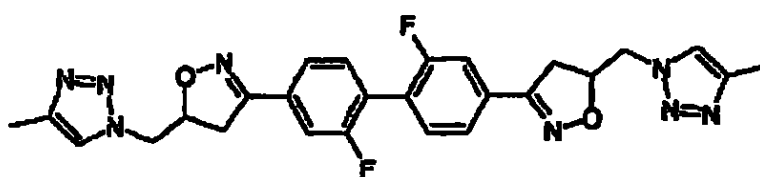
Se disolvieron: 1-((3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol (427 mg, 1.0 mmol), N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)acetamida (254 mg, 0.67 mmol) y 2-trifluorofosfina (16 mg, 0.067 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) cloroformo aducto (35 mg, 0.033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 90°C en una atmósfera de argón. Esta mezcla de reacción fue sometida a cromatografía de columna (20 g silica gel bond elut; 0 a 50% de metanol/diclorometano) para rendir 19 mg (5%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 511.30 para C₂₅H₂₄F₂N₆O₄

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.86 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 3.32 (m, 1H); 3.46 (m, 2H); 3.64 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.60 (m, 2H); 4.79 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.47 a 7.66 (m, 6H); 7.88 (s, 1H); 8.28 (t, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un procedimiento similar al del ejemplo 17 anterior:

Ejemplo 18: 1-([3-(2,2'-difluoro-4'-[(5R,S)-5-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol



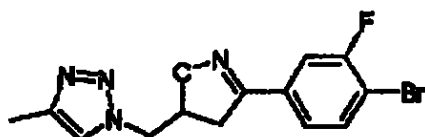
Rendimiento = 49 mg

MS (ESP+): (M+H)⁺ 519.32 para C₂₆H₂₄F₂N₆O₂

NMR (DMSO-d₆) σ : 2.25 (s, 6H); 3.33 (m, 2H); 3.63 (dd, 2H); 4.61 (m, 4H); 5.19 (m, 2H); 7.62 (m, 6H); 7.88 (s, 2H).

Los intermediarios para este compuesto fueron preparados como sigue:

1-[3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]-4-metil-1H-1,2,3-triazol



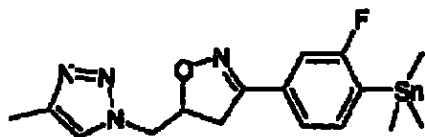
Se disolvió [3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilamina (0.856 g, 3.1 mmol) en una mezcla de diisopropiletilamina (2.18 ml, 12.5 mmol) y metanol seco (10 ml). Se adicionó N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (1.16 g, 3.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó silica gel (4 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. Esta fue luego purificada mediante cromatografía de columna (20 g silica gel bond elut; 60% a 100% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 0.834 g (78%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

MS (APCI): (M+H)⁺ 339.0 & 341.0 para C₁₃H₁₂BrFN₄O

NMR (DMSO-d₆) σ : 2.22 (s, 3H); 3.27 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 4.57 (m, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.86 (s, 1H).

152
147

1-([3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol

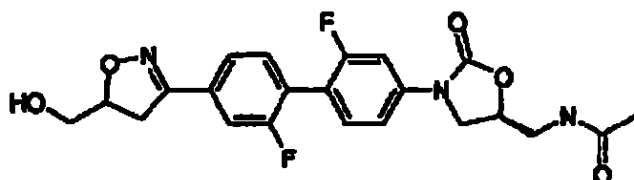


Se disolvió 1-([3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol (1.33 g, 3.9 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se añadió hexametilditin (1.41 g, 4.3 mmol) seguido por bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.138 g, 0.2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 90°C durante 3 horas a una atmósfera de argón. El solvente fue removido *in vacuo*, y luego el producto crudo fue re-disuelto en acetato de etilo (100 ml). Se adicionó silica gel (5 ml) y la mezcla fue concentrada *in vacuo*. Esta fue purificada con cromatografía de columna (20 g de silica gel bond elut; 50% a 100% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 0.855 g (52%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

MS (APCI): (M+H)⁺ 421.34, 422.34, 423.34, 424.34, 425.34 & 426.44 para C₁₈H₂₁FN₄OSn

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.36 (s, 9H); 2.23 (s, 3H); 3.27 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 4.58 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.34 (q, 1H); 7.45 (d 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H).

Ejemplo 19: N-[(5S)-3-{2,2'-difluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida



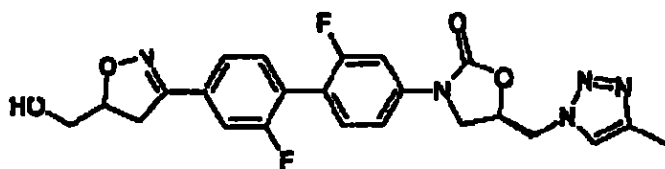
Se disolvió N-[[[(5S)-3-{4'-[5-({tert-butyl(dimetil)silil}oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2,2-difluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida (416 mg, 0.74 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de fluoruro tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1M (0.82 ml, 0.82 mmol) y la reacción se agitó por 300 minutos. Se adicionó agua (50 ml) y se separó la capa de diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se conenctró *in vacuo* sobre sílica (2 ml). Esta fue purificada por cromatografía (20 g sílica gel bond elut; 0 a 6% de metanol/diclorometano) para rendir 125 mg (38%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 446.27 para C₂₂H₂₁F₂N₃O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.86 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.45 (m, 3H); 3.51 a 3.59 (m, 2H); 3.81 (q, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.76 a 4.81 (m, 2H); 5.04 (t, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.53 a 7.58 (dd, 2H); 7.59 a 7.66 (m, 3H); 8.28(t, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un proceso similar al del Ejemplo 19 anterior:

Ejemplo 20: (5R)-3-{2,2'-difluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1-bifenil-4-il}-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

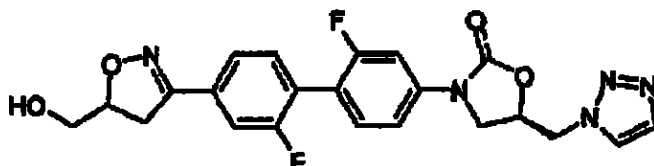


Rendimiento = 29 mg (7%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 470.31 para C₂₃H₂₁F₂N₅O₄

NMR (DMSO-d₆) σ : 2.25 (s, 3H); 3.25 (dd, 1H); 3.45 (dd, 1H); 3.51 a 3.59 (m, 2H); 3.95 (q, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.76 a 4.82 (m, 3H); 5.04 (t, 1H); 5.16 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.52 a 7.64 (m, 5H); 7.91 (s, 1H).

Ejemplo 21: (5R)-3-{2,2'-difluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

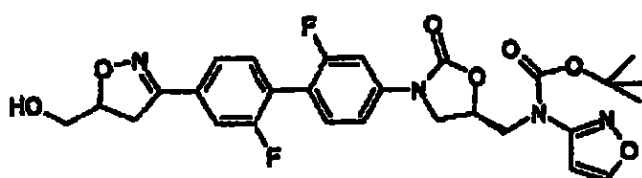


Rendimiento = 137 mg (48%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 456.28 para C₂₂H₁₉F₂N₅O₄

NMR (DMSO-d₆) σ : 3.25 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.51 a 3.59 (m, 2H); 3.98 (q, 1H); 4.32 (t, 1H); 4.79 (m, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.04 (t, 1H); 5.20 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.52 a 7.64 (m, 5H); 7.80 (d, 1H); 8.21 (d, 1H).

Ejemplo 22: tert-butil N-((5R)-3-{2,2'-difluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil N-(isoxazol-3-il) carbamato

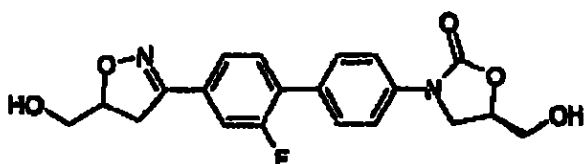


Rendimiento = 186 mg (67%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 571.27 para C₂₈H₂₈F₂N₄O₇

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.52 (s, 9H); 3.25 (dd, 1H); 3.47 (dd, 1H); 3.51 a 3.60 (m, 2H); 3.94 (q, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.34 (d, 1H); 4.79 (m, 1H); 5.05 (t, 1H); 5.07 (m, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.51 (dd, 5H); 7.55 a 7.66 (m, 3H); 8.85 (d, 1H).

Ejemplo 23: (5R)-3-{2'-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

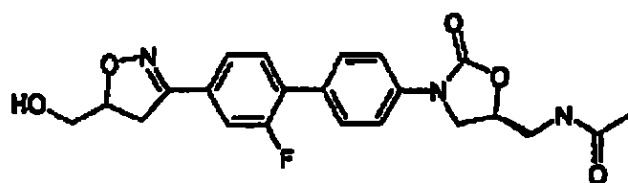


Rendimiento = 76 mg (23%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 387.24 para C₂₀H₁₉FN₂O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 3.25 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.51 a 3.57 (m, 2H); 3.59 a 3.63 (m, 1H); 3.70 a 3.74 (m, 1H); 3.91 (q, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.72 a 4.82 (m, 2H); 5.04 (t, 1H); 5.25 (t, 1H); 7.57 a 7.61 (m, 2H); 7.64 a 7.67 (m, 3H); 7.71 a 7.75 (m, 2H).

Ejemplo 24: N-[(5S)-3-{2'-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilacetamida

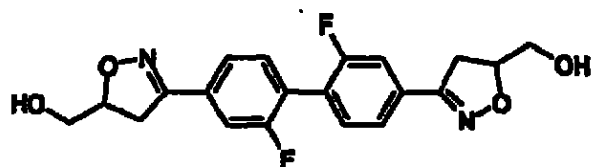


Rendimiento = 149 mg (61%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 428.31 para C₂₂H₂₂FN₃O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.85 (s, 3H); 3.24 (dd, 1H); 3.42 a 3.48 (m, 3H); 3.50 a 3.58 (m, 2H); 3.81 (q, 1H); 4.19 (t, 1H); 4.75 a 4.88 (m, 2H); 5.03 (t, 1H); 7.56 a 7.60 (m, 2H); 7.63 a 7.67 (m, 3H); 7.68 a 7.70 (m, 2H); 8.27 (t, 1H).

Ejemplo 25: {3-[2,2'-difluoro-4'-(5-hidroxi metil)-4,5-dihidroxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidro-isoxazol-5-il}metanol



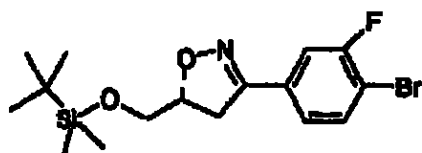
Rendimiento = 45 mg (60%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 389.25 para C₂₀H₁₈F₂N₂O₄

NMR (DMSO-d₆) σ : 3.26 (dd, 2H); 3.47 (dd, 2H); 3.51 a 3.59 (m, 4H); 4.79 (m, 2H); 5.04 (t, 2H); 7.59 a 7.67 (m, 6H).

Los intermediarios para los ejemplos 19 a 25 se prepararon como sigue:

3-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol

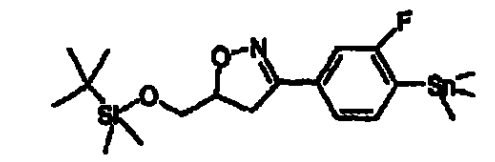


Se disolvió [3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (7.518 g, 27.4 mol) en una mezcla de trietilamina (4.59 ml, 33.0 mmol) a diclorometano (100 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C, luego se añadió a gotas una solución de *tert*-butildimetilsililcloruro 1M (30.2 ml) en diclorometano durante 30 minutos. Se adicionó 4-dimetilamino piridina (0.67 g, 5.48 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 ml). La capa de diclorometano fue separada y secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada *in vacuo* para producir 9.263 g (87%) de compuesto deseado como un aceite incoloro.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 388 & 390 para C₁₆H₂₃BrF₂NO₂Si

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.82 (s, 9H); 3.19 (dd, 1H); 3.44 (dd, 1H); 3.68 a 3.78 (m, 2H); 4.82 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.47 (t, 1H).

5-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol



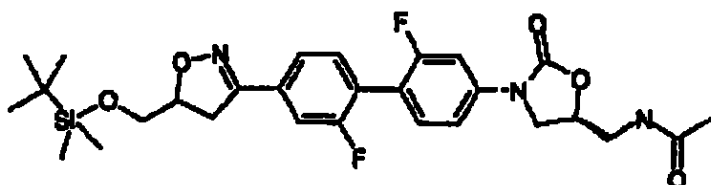
Se disolvió 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol (5.403 g, 14.6 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se adicionó hexametilditin (5.26 g, 16 mmol) seguido de bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.512 g, 0.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 90 minutos en una atmósfera de argón. El solvente fue removido *in vacuo* y luego el producto crudo fue re-disuelto en acetato de etilo (100 ml). Se adicionó silica gel (5 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. Esta fue luego

sometida a cromatografía de columna (50 g de silica gel bond elut; 0% a 50% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 4.893 g (74%) del compuesto deseado como un aceite incoloro.

MS (APCI): (M+H)⁺ 471, 472, 473, 474 & 475 para C₁₃H₃₂FNO₂SiSn

NMR (DMSO-d₆): δ: 0.05 (s, 3H); 0.07 (s, 3H); 0.35 (t, 9H); 0.83 (s, 9H); 3.17 (dd, 1H); 3.42 (dd, 1H); 3.68 a 3.77 (m, 2H); 4.79 (m, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.47 a 7.53 (m, 2H).

N-(((5S)-3-{4-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil) 4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2,2'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida



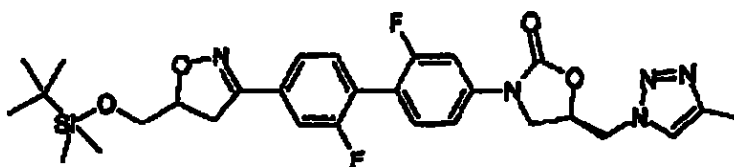
El N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (378 mg, 1.0 mmol) y yoduro de cobre (I) (39 mg, 0.2 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0.05 mmol) seguida de una solución de 5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (525 mg, 1.1 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 90°C. Se adicionaron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y los materiales insolubles fueron filtrados. La capa de estil acetado fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, fultrada y luego concentrada *in vacuo* sobre silica gel (2g). Esta fue purificada por cromatografía de columna (20 g silica gel bond elut; 25% a 100% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 416 mg (74%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 560.38 para C₂₈H₃₅F₂N₃O₅Si

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.03 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.86 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.41 a 3.51 (m, 3H); 3.72 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.82 (q, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.79 (m, 1H); 4.84 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.52 a 7.68 (m, 5H); 8.28 (t, 1H).

Los siguientes ejemplos intermedarios se prepararon mediante un proceso similar al del Ejemplo intermedario anterior:

(5R)-3-(4'-[5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2,2'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



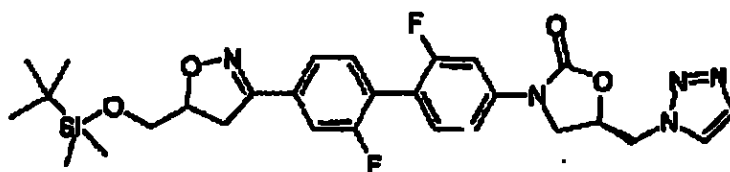
Rendimiento = 512 mg (88%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 584.42 para C₂₃H₃₅F₂N₅O₄Si

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 2.71 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.95 (q, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.79 (d, 2H); 4.84 (m, 1H); 5.16 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.51 a 7.68 (m, 5H); 7.91(s, 1H).

Los siguientes ejemplos intermedarios se prepararon mediante un proceso similar al del Ejemplo anterior pero usando 0.4 mmol de yoduro de cobre (I) y 0.1 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

(5R)-3-(4'-[5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2,2'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

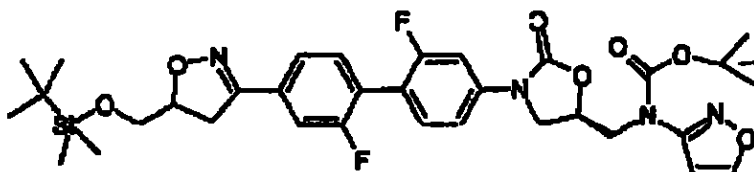


Rendimiento = 355 mg (62%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 570.40 para C₂₈H₃₃F₂N₅O₄Si

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 3.23 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.99 (q, 1H); 4.32 (t, 1H); 4.85 (m, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.20 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.51 a 7.68 (m, 5H); 7.80(d, 1H); 8.21 (d, 1H).

tert-butil N-((5R)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2,2'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil N-(isoxazol-3-il) carbamato

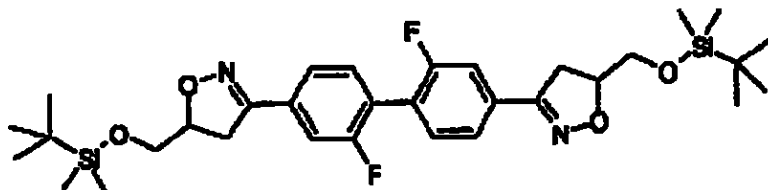


Rendimiento = 333 mg (49%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 685.46 para C₃₄H₄₂F₂N₄O₇Si

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.52(s, 9H); 3.24 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.01 a 4.07 (m, 2H); 4.30 (t, 1H); 4.84 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.50 a 7.66 (m, 6H); 8.85 (d, 1H).

(5R)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}-5-(hidroximetil) -1,3-oxazolidin-2-ona

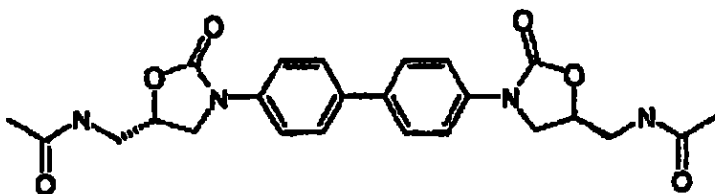


Rendimiento = 128 mg

MS (ESP+): (M+H)⁺ 617.48 para C₃₂H₄₈F₂N₂O₄Si₂

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.06 (s, 6H); 0.08 (s, 6H); 0.85 (s, 18H); 3.24 (dd, 1H); 3.9 (dd, 2H); 3.72 (dd, 2H); 3.79 (dd, 2H); 4.84 (m, 2H); 7.59 a 7.67 (m, 6H).

Ejemplo 26: (5S,5'S)-N-(3-{4'-[5-(acetilamino-metil)]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida



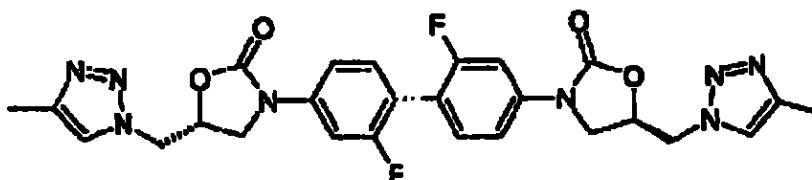
Se pesaron en un frasco y se desgasificaron: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)acetamida (0.36 g, 1 mM), N-(((5S)-3-[4-yodofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)acetamida (0.40 g, 1.2 mM), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio (O) (0.037 g, 0.0040 mM), y tri-2-furilfosfina (0.019, 0.080 mM). Se adicionó 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y la reacción se calentó a 90°C durante 21 horas. La mezcla negra se diluyó con 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) y se filtró a través de celita, recolectando la banda carmelita que migró al relleno. Luego se adicionó agua a la solución produciendo un sólido carmelito claro para precipitar. La mezcla fue filtrada

después de refrigeración durante 2 horas para producir el producto deseado (0.037 g).

MS (ESP): 467 (MH⁺) para C₂₄H₂₈N₄O₆

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.77 (s, 6H); 3.37 (t, 4H); 3.72 (t, 2H); 4.10 (t, 2H); 4.67 – 4.69 (m, 2H); 7.55 (d, 4H); 7.65 (d, 4H); 8.20 (t, 2H).

Ejemplo 27: (5R,5'R)-3-{2,2-difluoro-4'-(5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il}-5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



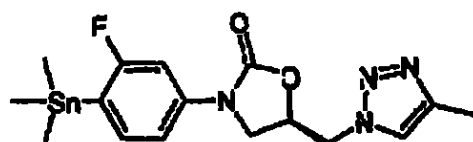
Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 26, pero partiendo de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.40 g, 1.00 mM) y (5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.53 g, 1.20 mM), se produjo el compuesto del título como un sólido carmelito (0.50 g).

MS (ESP): 551 (MH⁺) para C₂₈H₂₄F₂N₈O₄

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (s, 6H); 3.95 (dd, 2H); 4.30 (t, 2H); 4.80 (d, 4H); 5.16 (m, 2H); 7.41 (dd, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.57 (m, 2H); 7.90 (s, 2H).

Los intermediarios para el ejemplo 27 se prepararon como sigue:

(5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

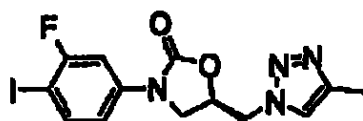


Se pesaron en un frasco y se desgasificaron: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (5.12 g, 12.7 mM) y bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.45 g, 0.05 mM). Se adicionó Dioxano (50 ml) seguido de hexametilditin (5.00g, 15.3 mM), y la reacción fue desgasificada. La mezcla naranja-carmelita se calentó a 90°C durante 20 horas, se enfrió y se adsorbió en sílica gel. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash usando 50% hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado como un sólido café (3.91 g).

MS (ESP): 440 (MH⁺) para C₁₈H₂₁FN₄O₂Sn

NMR (DMSO-d₆) σ : 0.09 (t, 9H); 2.00 (s, 3H); 3.65 (dd, 1H); 4.00 (t, 1H); 4.53 (d, 2H); 4.88 (m, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H).

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



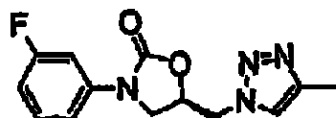
Se adicionó trifluoroacetato de plata (0.52 g, 2.35 mM) a una solución de (5R)-3-[3-fluorofenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.50 g, 1.81 mM) en diclorometano (15 ml). Se adicionó yodo (0.55 g, 2.17 mM) durante 1.5 horas, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de 16 horas, los sólidos fueron removidos por filtración y se

añadió trifluoroacetato de plata (0.38 g, 1.72 mM) y yodo (0.27 g, 1.06 mM) adicionales. Después de 24 horas adicionales, la mezcla de reacción fue filtrada. La torta filtrada fue lavada con metanol. El filtrado de metanol fue concentrado en vacío para producir 0.311 g del producto del título.

MS (ESP): 403 (M+1) para $C_{13}H_{12}FNO_4S_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) σ : 2.24 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.88 (s, 1H).

(5R)-3-(3-fluorofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

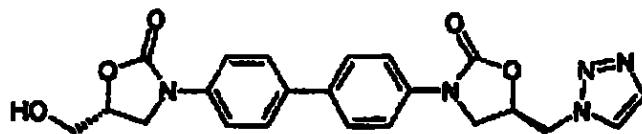


Se adicionó N,N-diisopropiletilamina (3.20 mL, 18.35 mM) a una solución de (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluorofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.77 g, 3.57 mM; ver Dong Pharmaceuticals WO 0194342) en metanol anhidro (25 mL). La solución fue enfriada a 0°C y se adicionó Se adicionó N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (1.28 g, 4.58 mmol). La solución se tibió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue luego concentrada en vacío y se sometió a cromatografía sobre sílica gel usando 2% de metanol/diclorometano para producir 0.71 g del compuesto del título.

MS (ESP): 277 (M+1) para $C_{13}H_{13}FN_4O_2$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.24 (s, 3H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.42 – 7.48 (m, 2H); 7.89 (s, 1H).

Ejemplo 28: (5R)-5-(hidroximetil)-3-{4'-[(5R)-2-oxo-5-1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil]-1,3-oxazolidin-3-il}-1,1'-bifenil-4-il}-1,3-oxazolidin-2-ona



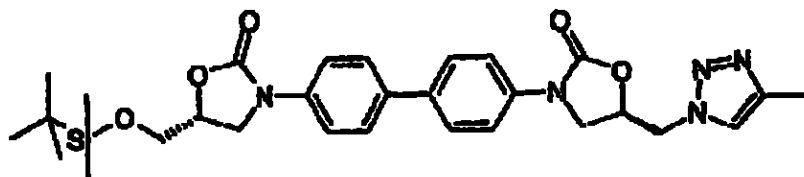
Se pesaron en un frasco y se disolvieron: (5R)-3-(4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.39 g, 1.00 mM), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (O) (0.037 g, 0.040 mM) y y tri-2-furilfosfina (0.0199, 0.080 mM). Se adicionó 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y el frasco fue desgasificado. Se adicionó (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.71 g, 1.50 mM), y el frasco fue desgasificado. La reacción se agitó a 90 °C durante 22 horas. La mezcla negra fue adsorbida sobre silica gel y se sometio a cromatografía usando acetato de etilo para producir un sólido aceitoso (1.78 g) que se disolvió en DMSO y se purificó usando HPLC de fase inversa (acetonitrilo-agua-1% de ácido trifluoroacético). El grupo protector *tert*-butildimetilsilil fue removido espontáneamente durante la fase de purificación inversa para producir el producto directamente como un sólido amarillo claro (0.98 g).

MS (APCI Negativa): 436 (MH⁺) para C₂₂H₂₁FN₅O₅

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.44 (dd, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.73 (t, 1H); 3.79 (t, 1H); 3.98 (t, 1H); 4.14 (t, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.72 (d, 2H); 5.01(m, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.51 (d, 2H); 7.54-7.57 (m, 4H); 7.63 (s, 1H); 8.04 (s, 1H).

El intermediario (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona se describe en el ejemplo 29; el intermediario (5R)-3-(4-yodofenil)-5-1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil]-1,3-oxazolidin-2-ona es uno de los intermediarios descritos en el ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 29: (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4'-((5R)-5-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

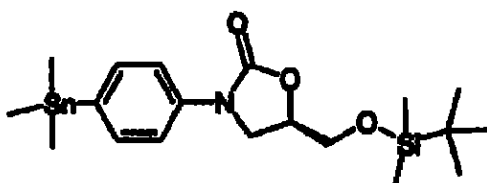


Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 28, pero partiendo de (5R)-3-(4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.34 g, 1.00 mM) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.016g.)

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.00 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 2.18 (s, 3H); 3.76-3.87 (m, 4H); 4.11 (t, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.72 (d, 2H); 5.06(m, 2H); 7.49-7.52 (m, 2H); 7.59-7.66 (m, 6H); 7.83 (s, 1H).

Los intermediarios del ejemplo 29 pueden prepararse como sigue:

(5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona



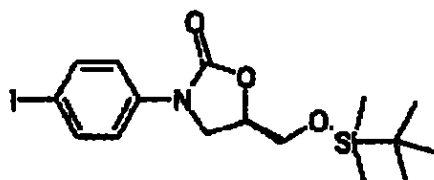
Usando el procedimiento descrito para el (5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil]-1,3-oxazolidin-2-ona (anterior), pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (2.45 g, 5.66 mM) produjo el compuesto del

título como un sólido blanco después de cromatografía, usando hexanos luego 20% de acetato de etilo/hexanos (1.59 g).

MS (ESP): 471 (MH^+) para $C_{19}H_{33}NO_3SiSn$

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.00 (s, 6H); 0.21 (s, 9H); 0.75 (s, 9H); 3.68-3.75 (m, 2H); 3.83 (d, 1H); 4.05 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 7.41-7.48 (m, 4H).

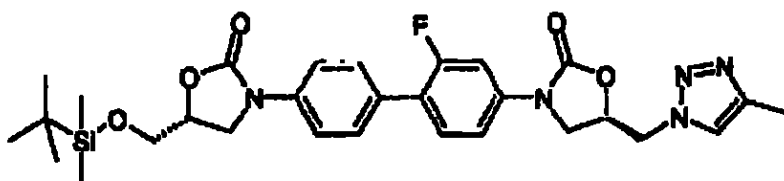
(5R)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se disolvió (5R)-5-(hidroximetil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (2.00 g, 1.00 mM) en cloruro de metileno (12 ml). Se adicionaron N,N-dimetilaminopiridina (0.76 g, 7.52 mM) y trietilamina (0.76 g, 7.52 mM) y la solución fue desgasificada. Se adicionó una solución 1N de tert-butyldimetilsilil cloruro en cloruro de metileno (7ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución amarilla se diluyó con agua y el producto se extrajo usando cloruro de metileno (3 x 200 ml). La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio), filtrada y concentrada para producir el producto deseado como un sólido amarillo claro (2.54 g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.00 (s, 6H); 0.74 (s, 9H); 3.69-3.73 (m, 2H); 3.83 (d, 1H); 4.06 (t, 1H); 4.73 (m, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).

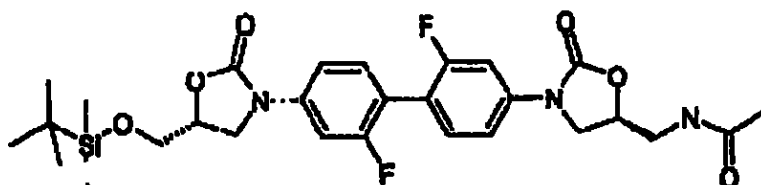
Ejemplo 30: (5R)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3[2'-fluoro-4'-((5R)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-1,1'-bifenil-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-ona



Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 28, pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.43 g, 1.00 mM) y adicionando (5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]1,3-oxazolidin-2-ona (0.66 g, 1.50 mM) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.025g.)

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.00 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 2.17 (s, 3H); 3.82-3.87 (m, 2H); 4.11-4.23 (t, 2H); 4.68-4.73 (m, 4H); 5.03-5.09 (m, 2H); 7.31-7.45 (m, 2H); 7.52-7.70 (m, 4H); 7.60-7.62 (m, 2H); 7.81-7.82 (m, dH).

Ejemplo 31: N-[[[(5S)-3-[4'-[(5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluoro1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida

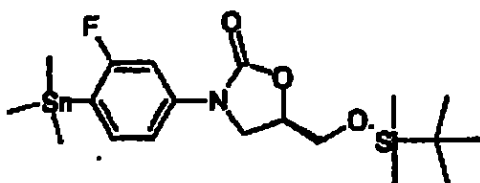


Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 28, pero partiendo de N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]acetamida (0.38g, 1.00 mM) y adicionando (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.73 g, 1.50 mM) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.334g).

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.00 (s, 6H); 0.74 (s, 9H); 1.79 (s, 3H); 3.38-3.39 (t, 2H); 3.70-3.83 (m, 4H); 4.10-4.14 (m, 2H); 4.70-4.76 (m, 2H); 7.37-7.42 (m, 3H); 7.56 (t, 2H); 8.20 (t, 1H).

Los intermediarios para el ejemplo 31 pueden prepararse de la siguiente forma:

(5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[3-fluoro-4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

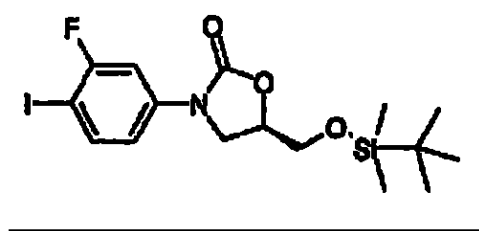


Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito para (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona, pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (1.97 g, 4.37 mM) produjo el compuesto del título como un sólido blanco después de cromatografía, usando hexanos luego 20% de acetato de etilo/hexanos (1.75 g).

MS (ESP): 489 (MH⁺) para C₁₉H₃₂FNO₃SiSn

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.00 (s, 6H); 0.27 (s, 9H); 0.74 (s, 9H); 3.69-3.76 (m, 2H); 3.83 (d, 1H); 4.06 (t, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.34-7.39 (m, 2H).

(5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

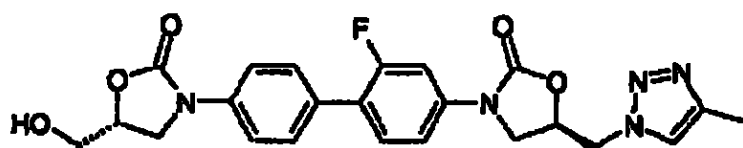


Usando esencialmente el mismo procedimiento como para (5R)-5-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (anterior), pero partiendo de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (2.0 g, 1.0 mM) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo claro después de cromatografía, usando hexanos luego 50% de acetato de etilo/hexanos (1.94 g).

MS (ESP): 452 (MH^+) para $C_{16}H_{23}FINO_3Si$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.00 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 3.69-3.72 (m, 2H); 3.84 (d, 1H); 4.08 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.78 (t, 1H).

Ejemplo 32: (5R)-3-(2-fluoro-4'-((5R)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-5-((4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se suspendió (5R)-5-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-3-[4'-((5R)-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-il]-1,3-oxazodilin-2-ona (0.016 g, 0.030 mM) en tetrahidrofurano (0.5 ml) y se adicionó una solución de tetrabutilamoniofluoruro en tetrahidrofurano 1N

123
167

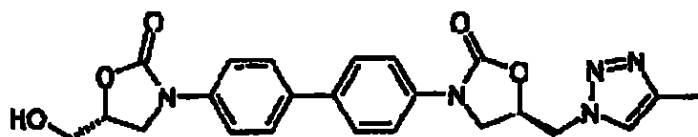
(0.03 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora.

La suspensión turbia se concentró como un residuo blanco.

MS (APCI Negativa): 468 (MH⁺) para C₂₃H₂₂FN₅O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 2.28 (s, 3H); 3.65 (t, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.29-4.34 (m, 2H); 4.74-4.77 (m, 1H); 4.82-4.83 (d, 2H); 5.15-5.18 (m, 1H); 7.61-7.62 (d, 2H); 7.70-7.76 (m, 6H); 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 33: (5R)-5-(hidroximetil)-3-(4'-((5R)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazodilina-2-ona

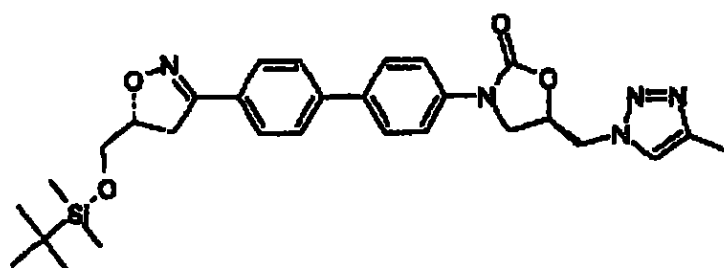


Usando esencialmente el mismo procedimiento como se describió para el ejemplo 32, pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4'-((5R)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazodilina-2-ona (0.025 g, 0.043 mM) produjo el compuesto del título como un residuo blanco.

MS (ESP): 448 (MH⁺) para C₂₃H₂₃N₅O₅

NMR (DMSO-d₆) σ : 2.26 (s, 3H); 3.59-3.68 (dp, 2H); 3.78 (t, 1H); 3.95-4.02 (m, 2H); 4.12 (t, 1H); 4.28-4.33 (q, 1H); 4.72-4.73 (m, 1H); 4.80-4.81 (d, 2H); 5.16-5.19 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.56-7.60 (m, 4H); 7.70-7.72 (d, 2H); 7.93 (s, 1H).

Ejemplo 34: (5R)-3-[4'-[5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazodilina-2-ona



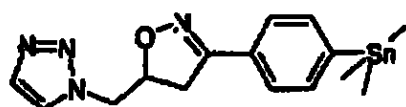
Se disolvieron: [5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]]-4,5-dihidroisoxazol (0.70 g, 1.6 mmol), (5R)-3-(4-yodofenil)-5-[(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.5 g, 1.29 mmol), tri-2-furil fosfina (0.06 g, 0.26 mmol) y tris(dibencilideneacetona)paladio (0) (0.12 g, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se desgasificaron tres veces. La mezcla fue luego calentada a 90 °C y se agitó durante 18 h. LCMS indicó que la reacción no se había completado aún, entonces se enfrió y se añadió (0.12g, 0.13 mmol) de tris(dibencilenedo acetona)paladio (0) adicional, la mezcla fue desgasificada y recalentada a 110°C durante 3 horas y 25°C durante 40 horas. La solución fue concentrada *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía flash de silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.2g del producto deseado como un solido amarillo.

MS (ESP): 548.45 (MH⁺) para C₂₉H₃₇N₅O₄Si

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.05 (d, 6H); 0.83 (s, 9H); 2.24 (s, 3H); 3.22 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 4.77 (m, 4H); 5.12 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (m, 4H); 7.74 (m, 6H); 7.88 (s, 1H).

El material de partida para el Ejemplo 34 se preparó de la siguiente manera:

1-({[3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-1H-1,2,3-triazol

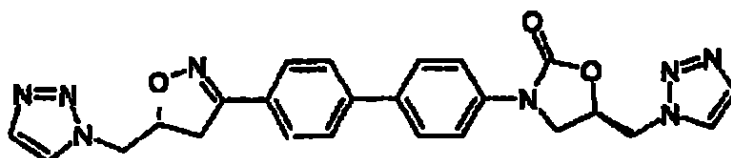


Se disolvieron 1-{3-[4-bromofenil]-4,5-dihidroioxazol-5-il]metil}-1H-1,2,3-triazol (3.7 g, 12.1 mmol) y trans-dicloro(bis(trifenilfosfina) paladio (II) en 1,4-dioxano (50 ml) y la solución se desgasificó tres veces. Se añadió hexametilditin (5g, 15.3 mmol) y la solución se desgasificó. La solución se agitó y calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción negra se filtró a través de celita y la celita se lavó con metanol. La capa de metanol se concentró *in vacuo* y luego se purificó mediante cromatografía flash de silica con 1.5-3% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 4.6 g del compuesto del título.

MS (ESP): 309.06 (M+2H⁺) para C₁₅H₂₀N₄OSn

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.03 (s, 9H); 3.25 (dd, 1H); 3.59 (dd, 1H); 4.64 (m, 2H); 5.15 (m, 1H); 7.56 (s, 4H); 7.72 (s, 1H); 8.14 (s, 1H).

Ejemplo 35: (5R)-5-{1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil}-3-{4'-[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-1,1'-bifenil-4-il}-1,3-oxazolidin-2-ona



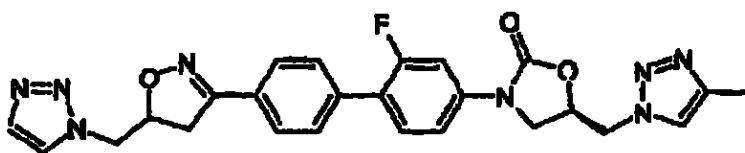
Se disolvieron: 1-({3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-1H-1,2,3-triazol (0.33 g, 0.84 mmol), (5R)-3-(4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.26 g, 0.7 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.033 g, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó tres veces. Se añadió tris(dibencildeneacetona)paladio (0) (0.064 g, 0.07 mmol) y la solución se desgasificó tres veces. La solución se agitó y calentó a 110°C durante 3 horas y luego 25°C durante 40 horas. LMCS mostró que la reacción no estaba completa y se añadió (0.09 g, 0.1 mmol) de tris(dibencildeneacetona)paladio (0) adicional y la mezcla se desgasificó y

luego calentó a 90°C durante 6 horas, y a 25°C durante 12 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y luego se purificó mediante cromatografía flash silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.05 g del producto deseado.

MS (ESP): 471.31 (MH⁺) para C₂₄H₂₂N₈O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.64 (m, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.68 (s, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.17 (m, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.75(m, 8H); 8.17 (d, 2H).

Ejemplo 36: (5R)-3-(2-fluoro-4'-[5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)]-4,5-dihidroisoxazol-3-yl]-1,1'-bifenil-4-yl)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

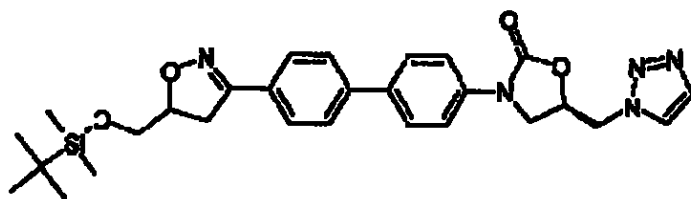


Se disolvieron: 1-({3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil}-1H-1,2,3-triazol (0.33 g, 0.84 mmol), (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.27 g, 0.69 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.033 g, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó tres veces. Se añadió tris(dibencildeneacetona)paladio (0) (0.064 g, 0.07 mmol) y la solución se desgasificó tres veces. La solución se agitó y calentó a 110°C durante 3 horas y luego a 25°C durante 40 horas. LMCS mostró que la reacción no estaba completa y se añadió (0.09 g, 0.1 mmol) de tris(dibencildeneacetona)paladio (0) adicional y la mezcla se desgasificó y luego calentó a 90°C durante 6 horas, y a 25°C durante 12 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y luego se purificó mediante cromatografía flash silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.223 g del producto deseado.

MS (ESP): 503.23 (MH+) para $C_{25}H_{23}FN_3O_3$

^1H -NMR (DMSO- d_6) σ : 2.24 (s, 3H); 3.63 (dd, 1H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.67 (s, 2H); 4.78 (d, 2H); 5.17 (m, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.65 (mm, 7H); 7.89 (s, 1H); 8.16 (s, 1H).

Ejemplo 37: (5R)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

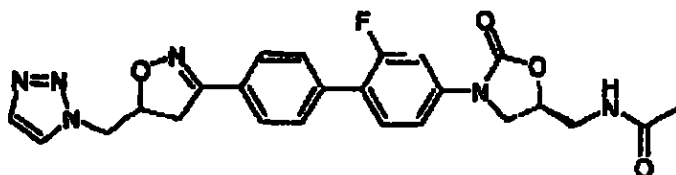


Se disolvieron: 5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (0.5 g, 1.1 mmol), (5R)-3-(4-yodofenil)-5(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.49 g, 1.32 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.051 g, 0.222 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó tres veces. Se añadió tris(dibencildeneacetona)paladio (0) (0.1 g, 0.11 mmol) y la solución se desgasificó tres veces. La solución se agitó y calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y luego se purificó mediante cromatografía flash silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.24 g del producto deseado.

MS (ESP): 534.42 (MH+) para $C_{28}H_{35}N_5O_4Si$

^1H -NMR (DMSO- d_6) σ : 0.06 (d, 6H); 0.83 (s, 9H); 3.22 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.73 (dd, 2H); 4.80 (superpuesto m, 4H); 5.16 (m, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.75 (m, 7H); 8.19 (m, 1H).

Ejemplo 38: N-[(5S)-3-(2-fluoro-4'-[5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)metil]acetamida

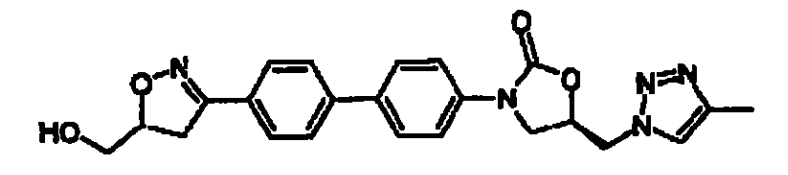


Se disolvieron: 1-([3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]-1H-1,2,3-triazol (0.62 g, 1.58 mmol), N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metil] acetamida (0.5 g, 1.32 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.08 g, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó tres veces. Se añadió tris(dibencildeneacetona)paladio (0) (0.16 g, 0.18 mmol) y la solución se desgasificó tres veces. La solución se agitó y calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y luego se purificó mediante cromatografía flash silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.20 g del producto deseado.

MS (ESP): 479.32 (MH⁺) para C₂₄H₂₃FN₆O₄

¹H-NMR (DMSO-d₆) σ : 1.85 (s, 3H); 3.36 (superpuesto m, 1H); 3.44 (t, 2H); 3.63 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.67 (m, 2H); 4.77 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.69 (mm, 7H); 8.16 (s, 1H); 8.25 (t, 1H).

Ejemplo 39: (5R)-3-(4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl]-1,1'-bifenil-4-yl)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



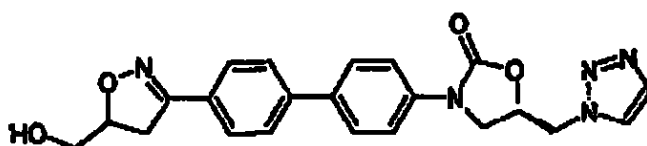
Se disolvió (5R)-3-(4'-[5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.2 g, 0.37 mmol) en THF (5 ml) a 25 °C. Se adicionó

tetrabutylamoniofluoruro.3H₂O (0.11 g, 0.40 mmol) como un sólido y la reacción se agitó a 25°C durante 1.5 horas. La mezcla fue luego diluida con acetato de etilo (50 ml) y se vertió en agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y oncentradas *in vacuo*. El aceite amarillo resultante fue purificado mediante cromatografía flash silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.025 g del producto deseado.

MS (ESP): 434.32 (MH⁺) para C₂₃H₂₃N₅O₄

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (s, 3H); 3.21 (dd, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.72 (superpuesto m, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.00 (t, 1H); 5.12 (m, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.75 (m, 7H); 7.88 (s, 1H).

Ejemplo 40: (5R)-3-{4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



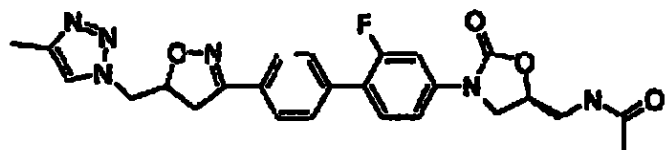
Se disolvió (5R)-3-{4'-[5-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.24 g, 0.45 mmol) en THF (5 ml) a 25 °C. Se adicionó tetrabutylamoniofluoruro. 3H₂O (0.138 g, 0.495 mmol) como un sólido y la reacción se agitó a 25°C durante 1.5 horas. La mezcla fue luego diluida con acetato de etilo (50 ml) y se vertió en agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y oncentradas *in vacuo*. El aceite amarillo resultante fue purificado mediante cromatografía flash silica

con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente produciendo 0.05 g del producto deseado.

MS (ESP): 420.30 (MH⁺) para C₂₂H₂₁N₅O₄

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.21(dd, 1H); 3.42 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.73 (m, 1H); 4.87 (d, 2H); 4.99 (t, 1H); 5.16 (m, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.75 (m, 8H); 8.19 (s, 1H).

Ejemplo 41: N-[(5S, 5'RS)-3-(2-fluoro-4'-[5-[(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida



Se colocaron en un frasco: (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil] acetamida (336 mg, 1.00 mM), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio (O) (36 mg, 0.039 mM) y tri-2-furilfosfina (19 mg, 0.082 mM). Los sólidos fueron desgaificados y colocados bajo argón. Se adicionó N-metilpirrolidona anhidra (5 ml), y la solución púrpura resultante se volvió café en unos minutos. Se adicionó 4-metil-1-[(3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-1H-1,2,3-triazol (486 mg, 120 mM) (y la solución se desgasificó de nuevo). La solución fue calentada a 90 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se adicionó agua al filtrado para precipitar el producto crudo. El material crudo fue purificado por cromatografía en fase inversa usando una columna de fase fenilo enlazada a éter con saturador polar (250 x 50 mm, 10 μ). La fase móvil se incrementó de 20-95% durante 35 minutos con una

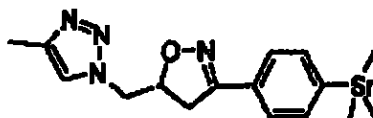
rata de flujo de 100 ml/min. Se monitoreó la recolección de muestras a 254 nm. Se obtuvo un total de 97 mg del producto deseado.

MS (ESP): 493 (M+1) para $C_{25}H_{25}FN_8O_4$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.84 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 3.30(dd, 1H); 3.43-3.45 (m superpuesto con agua, 2H); 3.62 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.54-4.62 (m, 2H); 4.77 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.60-7.74 (m, 6H); 7.86 (s, 8H); 8.26 (t, 1H).

El intermediario de este compuesto se preparó de la siguiente forma:

4-metil-1-((-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-1H-1,2,3-triazol

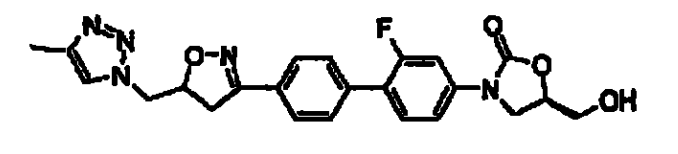


Se disolvió 1-[[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]metil]-1H-[1,2,3]triazol en 1,4-dioxano (20 ml). Se adicionó bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (195 mg, 0.28 mM) y la solución fue desgasificada. Se adicionó hexametilditín (2.00 mg, 6.10 mM) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción fue adsorbida sobre silica gel y cromatografiada con acetato de etilo/hexanos para producir 1.83 g del producto deseado.

MS (APCI): 405, 406, 407 (M+1) para $C_{16}H_{22}N_4OSn$

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.28 (s, 9H); 2.21 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.56 (dd, 1H); 5.54-4.57 (m, 2H); 5.09 (m, 1H); 7.56 (s, 4H); 7.84 (s, 1H).

Ejemplo 42: (5S, 5'RS)-3-(2-fluoro-4'-{5-[(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



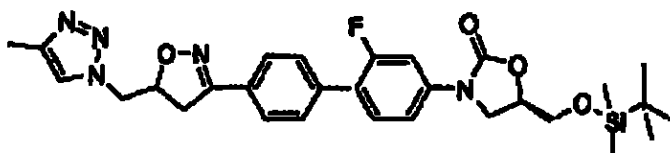
Se disolvió (5R,5'RS)-5{[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil}-3-(2-fluoro-4'-{5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (90 mg, 0.16 mM) en tetrahidrofurano (5 ml) y se adicionó una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0.2 ml, 0.19 mM). Después de 30 minutos la mezcla de reacción fue vertida en acetato de etilo y lavada con agua. Las fases fueron separadas, y la fase orgánica fue concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase inversa usando una columna de C8 (100 x 21.2 mm, 5u). La fase móvil era agua con 0.1% de ácido trifluoroacético/acetonitrilo con 0.1% de ácido trifluoroacético. La fase móvil se incrementó de 20-50% durante 14 minutos con una rata de flujo de 20 ml/min, y se monitoreó la longitud de onda de 280 nm, para producir 59 mg del producto del título.

MS (APCI): 452 (M+1) para $C_{23}H_{22}FN_5O_3$

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.22 (s, 3H); 3.30 (dd, 1H); 3.56-3.76 (superpuesto m, 3H); 3.86 (dd, 1H); 4.14 (t, 1H); 4.54-4.62 (m, 2H); 4.74 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.60-7.67 (m, 4H); 7.72 (d, 2H); 7.83 (s, 1H).

El intermediario para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

(5R,5'RS)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(2-fluoro-4'-[5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

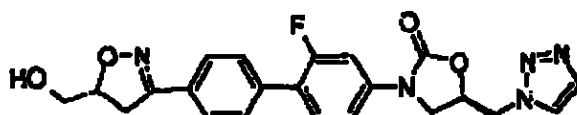


Se usó el procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (180 mg, 0.40 mM) y 4-metil-1-([3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-1H-1,2,3-triazol (194 mg, 0.48 mM). La mezcla de reacción se filtró a través de celita. Se añadió agua para precipitar el producto que fue adsorbido en silica gel y cromatografiado con 50% de acetato de etilo/diclorometano para producir 95 mg del producto del título.

MS (APCI): 566 (M+1) para C₂₉H₃₈FN₅O₄Si

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.03 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 2.17 (s, 3H); 3.24 (superpuesto con solvente, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.70-3.86 (superpuesto m, 3H); 4.12 (t, 1H); 4.49-4.57 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.55-7.68 (dd, 1H); 7.81 (s, 1H).

Ejemplo 43: (5R, 5'RS)-3-(2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



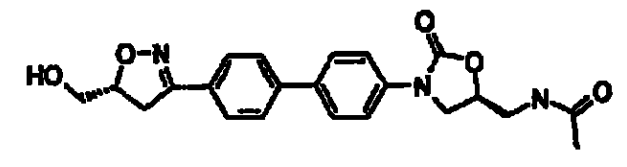
Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 41, pero partiendo de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-

1,3-oxazolidin-2-ona (412 mg, 1.06 mM) y 5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (579 mg, 1.27 mM) produjo el producto como un silil éter. La purificación mediante cromatografía de fase inversa usando agua con 0.1% de ácido trifluoroacético/acetonitrilo con 0.1% de ácido trifluoroacético como fase móvil removi6 concomitantemente el grupo silil protector para producir 84 mg del producto del título.

MS (APCI): 438 (M+1) para $C_{22}H_{20}FN_5O_4$

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.24 (dd, 1H); 3.45 (dd, 1H); 3.49-3.59 (m, 2H); 4.31 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.88-4.89 (m, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.21 (m, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.56-7.66 (superpuesto m, 3H); 8.2 (s, 1H).

Ejemplo 44: N-[(5S)-3-{4'-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida



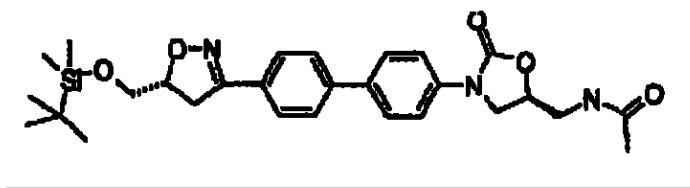
Se adicion6 una soluci6n de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 0.69 ml, 0.69 mM) a una soluci6n de N-[(5S)-3-{4'-[(5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]acetamida (300 mg, 0.57 mM) en THF (5 ml). Despu6s de aproximadamente 2 horas, se adicion6 acetato de etilo y la suspensi6n resultante fue filtrada. La torta filtrada fue lavada con agua y acetato de etilo para producir 140 mg del producto del t6tulo.

MS (APCI): 410 (M+1) para $C_{22}H_{23}N_3O_4$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.84 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.41-3.49 (m, 3H); 3.50-3.53 (m, 2H); 4.17 (t, 1H); 4.70-4.77 (m, 2H); 5.00 (m, 1H); 7.64-7.78 (superpuesto m, 8H); 8.26 (t, 1H).

Los intermediarios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

N-(((5S)-3-(4'-((5R)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil] acetamida

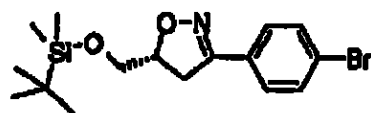


Se usó el procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil acetamida (476 mg, 1.20 mM), y (5RS)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol (370 mg, 1.00 mM), para producir el producto deseado después de 7 horas a 90°C. La purificación mediante cromatografía sobre silica gel, usando 90% de acetato de etilo/hexanos produjo 398 mg del producto del título.

MS (APCI): 524 (M+1) para C₂₈H₃₇N₃O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 1.84 (s, 3H); 3.20 (dd, 1H); 3.40-3.47 (m, 3H); 3.68-3.81 (superpuesto m, 3H); 4.17 (m, 1H); 4.72-4.80 (m, 2H); 7.64-7.78 (m, 8H); 8.26 (t, 1H).

(5R)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol

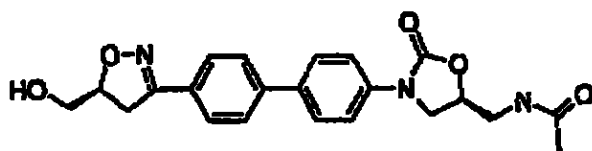


La preparación del (5R)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol a partir del (5R)-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol fue la misma mostrada en el ejemplo 6 para el racemato. El producto del título se obtuvo en un 99% de rendimiento. Los datos analíticos también fueron indistinguibles de los del racemato.

La mezcla racémica [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroxazol-5-il]metanol se separó usando una columna Chiracel OJ (500 mm x 50 mm, 10 μ) usando 30% de isopropanol en hexano a una rata de flujo de 100 ml/min. La separación fue monitoreada a 254 nm. Se asignó el primer pico a la configuración R. $[\alpha_D] = -126.8^\circ$.

La asignación de la estequiometría absoluta se hizo mediante comparación de la señal de rotación y el orden de elución de compuestos análogos (D.P. Curran et al., Tet. Letter, 1988, 29(9), 3555-3558; C. Ticozzi y A. Zanarotti, Tet. Letters, 1994, 35 (40), 7421-7424).

Ejemplo 45: N-[(5S)-3-{4'-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida



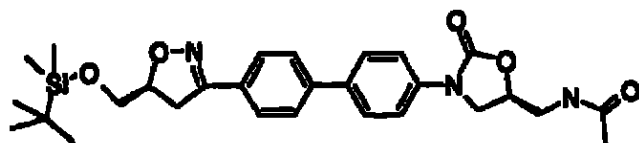
La preparación del compuesto del título fue análoga a la mostrada en el ejemplo 44, excepto que se usó N-[(5S)-3-{4'-[(5S)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida (200 mg, 0.38 mM) como material de partida. El producto crudo fue recristalizado de N-metil-pirrolidinona y agua para producir 41 mg del compuesto del título.

MS (ESPI): 410 (M+1) para C₂₂H₂₃N₃O₄

NMR (DMSO-d₆) σ : 1.84 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.41-3.49 (m, 3H); 3.50-3.53 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.70-4.77 (m, 2H); 5.00 (br s, 1H); 7.64-7.78 (superpuesto m, 8H); 8.26 (t, 1H).

Los intermediarios de este compuesto se prepararon de la siguiente manera:

N-(((5S)-3-(4'-[[(5S)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida

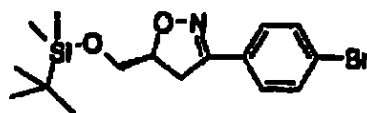


El procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil acetamida (476 mg, 1.20 mM), y (5S)-3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4,5-dihidroxazol (370 mg, 1.00 mM) para producir el producto deseado después de 20 horas a 90°C. La purificación mediante cromatografía sobre silica gel, usando 90% de acetato de etilo/hexanos produjo 284 mg del producto del título.

MS (APCI): 524 (M+1) para $C_{28}H_{37}N_3O_5Si$

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 1.84 (s, 3H); 3.26 (dd, 1H); 3.40-3.47 (m, 3H); 3.70-3.81 (superpuesto m, 3H); 4.17 (m, 1H); 4.74-4.77 (m, 2H); 7.64-7.78 (m, 8H); 8.26 (t, 1H).

(5S)-3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4,5-dihidroxazol



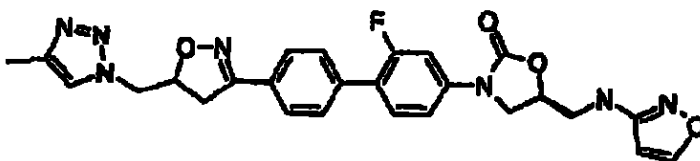
La preparación del (5S)-3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4,5-dihidroxazol a partir del (5S)-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroxazol-5-il]metanol fue la misma mostrada en el ejemplo 6 para el racemato. El

producto del título se obtuvo en un 97% de rendimiento. Los datos analíticos también fueron indistinguibles de los del racemato.

La mezcla racémica [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroxazol-5-il]metanol se separó usando una columna Chiracel OJ (500 mm x 50 mm, 10 μ) usando 30% de isopropanol en hexano a una rata de flujo de 100 ml/min. La separación fue monitoreada a 254 nm. Se asignó el primer pico a la configuración S. $[\alpha_D] = +103.8^\circ$.

La asignación de la estequiometría absoluta se hizo mediante comparación de la señal de rotación y el orden de elución de compuestos análogos (D.P. Curran et al., Tet. Letter, 1988, 29(9), 3555-3558; C. Ticozzi y A. Zanarotti, Tet. Letters, 1994, 35 (40), 7421-7424).

Ejemplo 46: (5S)-3-(2-fluoro-4'-[5-[(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-5-[(isoxazol-3-ilamino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



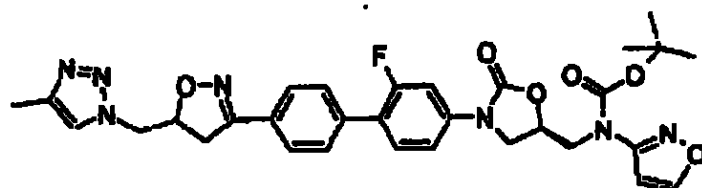
A una solución de tert-butil N-[(5R)-3-(2-fluoro-4'-[5-[4-metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil N-(isoxazol-3-il) carbamato (41 mg, 0.067 mM) en diclorometano (1 ml) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.5 ml). Después de aproximadamente 30 minutos, la solución fue concentrada en vacío para producir 33 mg del compuesto del título.

MS (ESP): 518 (M+1) para C₂₈H₂₄FN₇O₄

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.23 (s, 3H); 3.30 (dd, 1H); 3.43-3.50 (m, 2H); 3.62 (dd, 2H); 3.87 (dd, 1H); 4.21 (t, 1H); 4.54-4.62 (m 2H); 4.92 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 6.01 (s, 1H); 7.43-7.49 (m, 2H); 7.60-7.64 (m, 3H); 7.23 (d, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.39 (s, 1H).

El intermediario para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

tert-butil N-[(5R)-3-{2-fluoro-4'-[5-[4-metil]-1H-1,2,3-tirazol-1-il)]metil}-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil N-(isoxazol-3-il) carbamato

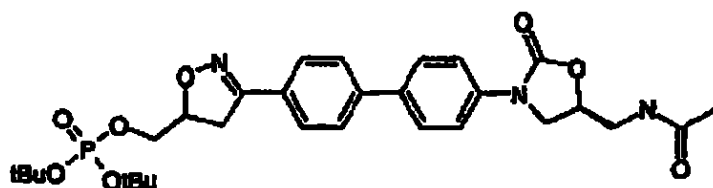


El procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de 4-metil-1-({3-[4-(trimetilestannil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-4-metil-1H-1,2,3-triazol (729 mg, 1.80 mM) y se usó tert-butil éster de ácido carbámico N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilo (755 mg, 1.50 mM). Se obtuvo un total de 269 mg del producto del título después de purificación mediante cromatografía de fase inversa usando una columna de de fase fenilo éter-enlazada con saturador polar (250 x 50 mm, 10 μ). La fase móvil era agua con 0.1% de ácido trifluoroacético/ acetonitrilo con 0.1% de ácido acético. La fase orgánica se incrementó de 20-95% durante 35 minutos con una rata de flujo de 100 ml/min y la recolección de la muestra fue monitoreada a 280 nm.

MS (ESP): 618 (M+1) para $C_{31}H_{32}FN_7O_8$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.51 (s, 9H); 2.08 (s, 3H); 3.32 (dd, 1H); 3.64 (dd, 1H); 3.93 (dd, 1H); 4.02 (dd, 1H); 4.27-4.33 (m 2H); 4.56-4.63 (m, 2H); 5.06 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.62-7.75 (superpuesto m, 6H); 7.75 (s, 1H); 8.55 (d, 1H).

Ejemplo 47: [3-4'-((5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil] di-tert-butil fosfato



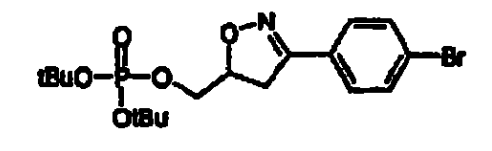
Se disolvieron: [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil] di-tert-butil fosfato (0.25 g, 0.55 mmol), N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il))metil acetamida (0.25 g, 0.66 mol), tri-2-furilfosfina (0.026 g, 0.11 mM) y tris(dibencilidineaetona)dipaladio (O) (0.05 g, 0.55 mmol), en 1,4-dioxano (5 ml) y se desgasificó tres veces. La mezcla se calentó a 90°C y se agitó por 5 horas, luego se agitó a 25°C por 12 horas. La solución se concentró *in vacuó* y se purificó mediante cromatografía flash silica con 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente, produciendo 0.12 g del producto deseada como una espuma blanca amarillenta.

MS (ESP): 490.21 ($M+3H^+-(2t-Bu)$) (masa calculada = 489.43) y 602.35 ($M+H$) para $C_{30}H_{40}N_3O_8P$

^1H -NMR (DMSO- d_6) σ : 1.4 (d, 18H); 1.84 (s, 3H); 3.25 (dd, 1H); 3.44 (t, 2H); 3.57 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 3.99 (m 2H); 4.18 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.76 (m, 6H); 8.26 (t, 1H).

El intermediario de fosfato para el ejemplo 47 se preparó de la siguiente forma:

[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil] di-tert-butil fosfato

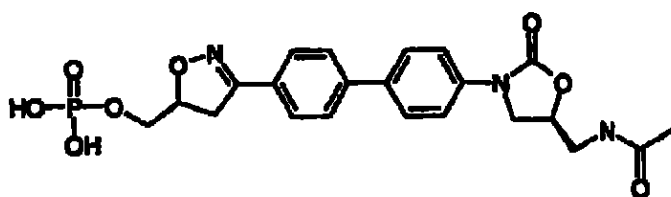


Se disolvió [3-(4-bromofenil)-5il]metanol (2.5 g, 9.8 mmol) en diclorometano (100 ml). A esta solución se le adicionó secuencialmente di-tert-butil-N,N-dietilfosforoamidita (3.3 ml, 11.7 mmol) y 1H-tetrazol (1.2 g, 17.6 mmol). Después de agitación durante 1.5 h a temperatura ambiente, la solución fue enfriada a 0°C y se adicionó ácido m-cloroperbenzónico (70%; 3.6 g, 14.7 mmol). Después de dilución en diclorometano, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x), y los orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel usando 0-5% de metanol en diclorometano como el eluyente, produciendo 4.1 g del producto deseado.

MS (ESP): 336.06 (M-(2t-Bu) + 3H⁺) (calc = 336.08) para C₁₈H₂₇BrNO₅P

¹H-NMR (DMSO-d₆) σ : 1.38 (d, 18H); 3.22 (dd, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.98 (m, 2H); 4.93 (m, 1H); 7.64 (q, 4H).

Ejemplo 48: [3-4'-((5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil] dihidrogeno fosfato

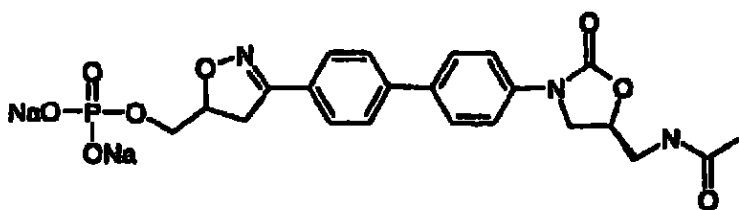


Se disolvió [3'-4'-((5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil] di-tert-butil fosfato (95 g, 0.16 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.1 ml). La solución se agitó durante 1h a temperatura ambiente, luego se concentró *in vacuo*. Se adicionó diclorometano y los volátiles se removieron *in vacuo*. Esto se repitió dos veces con diclorometano y cinco veces con dietil éter. Se obtuvo un sólido amarillo pálido (78 mg) correspondiente al producto deseado.

MS (ESP): 490.21 (MH⁺) para C₂₂H₂₄BrN₃O₈P

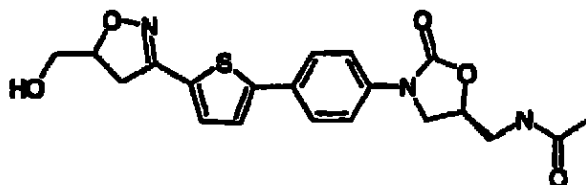
¹H-NMR (DMSO-d₆) σ : 1.84 (s, 3H); 3.28 (dd, 1H); 3.44 (t, 2H); 3.54 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.94 (m, 2H); 4.18 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.91 (m, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.76 (m, 6H); 8.26 (t, 1H).

[3'-4'-((5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil] di-tert-butil fosfato



El [3'-4'-((5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil] hidrogeno fosfato (98 mg) se suspendió en agua (15 ml). El pH se ajustó lentamente de $\approx$ pH 3.5 a $\approx$ pH 7.5 susando una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se removió el agua mediante liofilización produciendo un sólido blanco de 130 mg. (producto deseado + exceso de bicarbonato de sodio).

Ejemplo 49: N-[(5S)-3-4-[5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-tlen-2-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida

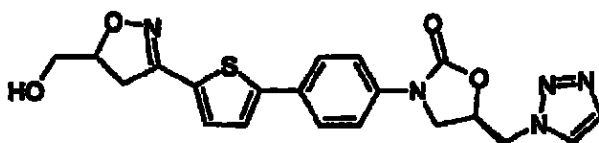


Se colocaron en un frasco: N-[(5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]- 1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (500 mg, 1.26 mM), [3-(5-bromotien-2-il)- 4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (330 mg, 1.26 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (130 mg, 0.126 mM) y tri-2-furilfosfina (58 mg, 0.252 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (10 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (220 mg).

MS (APCI): 416 (M+1) para $C_{20}H_{21}BrN_3O_5S$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.84 (s, 3H); 3.18-3.51 (m, 6H); 3.80 (t, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.73 (m, 2H); 5.08 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.75 (d, 2H); 8.25 (t, 1H).

Ejemplo 50: (5R)-3-4-[5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tlen-2-il]fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



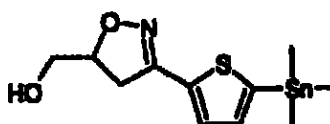
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(4-yodofenil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (214 mg, 0.58 mM), {[3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]- 4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) –clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (100 mg).

MS (APCI): 426 (M+1) para C₂₀H₁₉N₅O₄S

NMR (DMSO-d₆) σ : 3.18-3.57 (m, 5H); 3.94 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.71 (d 2H); 7.76(s, 1H); 8.18 (s, 1H).

El intermediario para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

{[3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]- 4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol



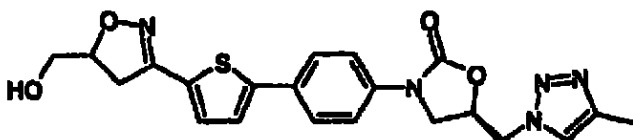
Se colocaron bajo nitrógeno: [3-(5-bromotien-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (3.7 mg, 14.10 mM) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (593 mg, 0.847 mmol). Se adicionó dioxano anhidro (50 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C. Se adicionó hexametilditin (5.00 g, 15.53 mM) y la solución resultante se agitó a 90°C durante 16 horas. La solución fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía

sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el producto deseado (2.5 g).

MS (APCI): 347 (M+1) para $C_{11}H_{17}NO_2SSn$

NMR (DMSO- d_6) σ : 0.36 (s, 9H); 3.19 (dd, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.49 (br t, 2H); 4.70 (m, 1H); 4.98 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.41 (d, 1H).

Ejemplo 51: (5R)-3-4-[5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il]fenil]-5-[(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

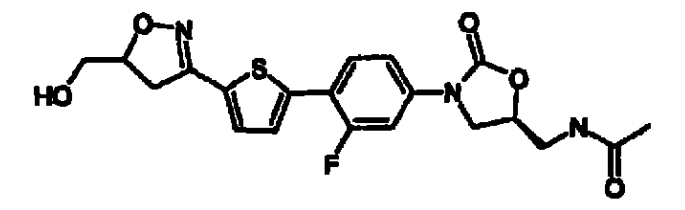


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (222 mg, 0.58 mM), {[3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencildeacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (90 mg).

MS (APCI): 440 (M+1) para $C_{21}H_{21}N_5O_4S$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.23 (s, 3H); 3.18-3.56 (m, 4H); 3.91 (dd, 1H); 4.26 (t, 1H); 4.76 (m, 3H); 5.01 (t, 1H); 5.11 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.71 (d, 2H); 7.87 (s, 1H).

Ejemplo 52: N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-{5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida

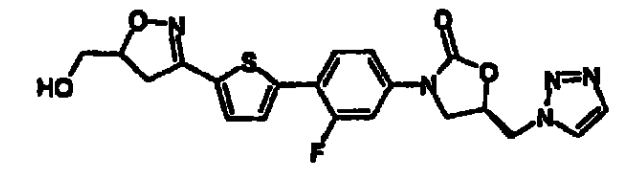


Se colocaron en un frasco: N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida (273 mg, 0.72 mM), {3-[5-(trimetilestannil)fenil]-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (250 mg, 0.72 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (75 mg, 0.072 mM) y tri-2-furilfosfina (34 mg, 0.145 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (180 mg).

MS (APCI): 434 (M+1) para C₂₀H₂₀N₃O₅SF

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84 (s, 3H); 3.19-3.52 (m, 6H); 3.79 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.41-7.44 (m, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.87 (t, 1H); 8.24 (t, 1H).

Ejemplo 53: (5R)-3-(3-fluoro-4-{5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

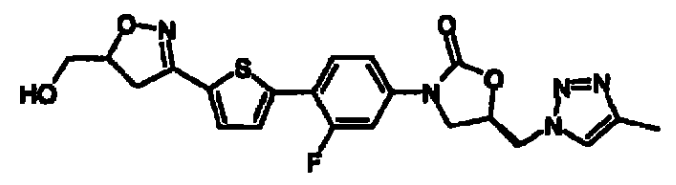


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (280 mg, 0.72 mM), {3-[5-(trimetilestannil)ien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (250 mg, 0.72 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) –clorofomo aducto (75 mg, 0.072 mM) y tri-2-furilfosfina (34 mg, 0.145 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (170 mg).

MS (APCI): 444 (M+1) para $C_{20}H_{18}N_5O_4SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.19-3.52 (m, 6H); 3.95 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.87(d, 2H); 5.09 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 7.36-7.40 (m, 2H); 7.54-7.59 (m, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.18 (s, 1H).

Ejemplo 54: (5R)-3-(3-fluoro-4-[5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]ien-2-il]fenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



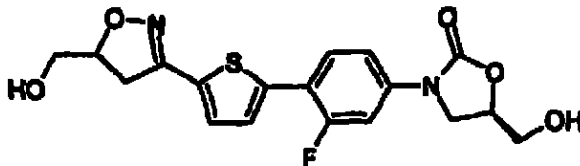
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (232 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestannil)ien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) –clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la

suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (160 mg).

MS (APCI): 458 (M+1) para C₂₁H₂₀N₅O₄SF

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (s, 3H); 3.18-3.52 (m, 4H); 3.92 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.69-4.84 (m, 3H); 5.01 (t, 1H); 5.16 (m, 1H); 7.37-7.40 (m, 2H); 7.57-7.67 (m, 2H); 7.84-7.94 (m, 2H).

Ejemplo 55: (5R)-3-(3-fluoro-4-{5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il}fenil)-5-[(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

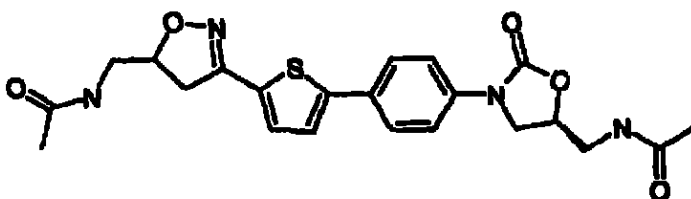


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (195 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) –clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (60 mg).

MS (APCI): 393 (M+1) para C₁₈H₁₇N₂O₅SF

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.19-3.72 (m, 9H); 3.88 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.75 (m, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.86 (t, 1H).

Ejemplo 56: N-(((5S)-3-[4-(5-(5-(acetilamino)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)acetamida

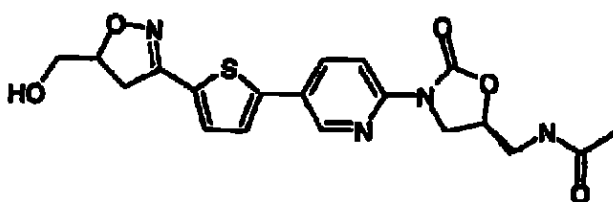


Se colocaron en un frasco: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)acetamida (500 mg, 1.26 mM), N-[[3-(5-bromotien-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)acetamida (382 mg, 1.26 mM), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) –clorofomo aducto (130 mg, 0.126 mM) y tri-2-furilfosfina (58 mg, 0.252 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (85 mg).

MS (APCI): 457 (M+1) para $C_{22}H_{24}N_4O_5S$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.83(s, 6H); 3.13-3.52 (m, 6H); 3.80 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.75 (m, 2H); 5.08 (m, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 8.15 (t, 1H); 8.25 (t, 1H).

Ejemplo 57: N-(5R)-3-(5-(5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il)pirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilmetil acetamida

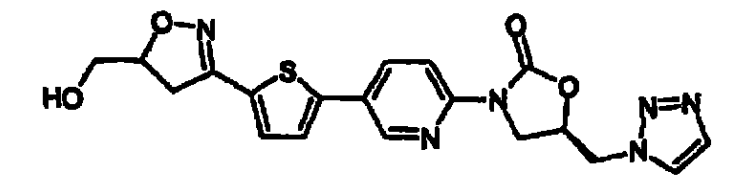


Se colocaron en un frasco: N-((5S)-3-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)methylacetamida (181 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (118 mg).

MS (APCI): 417 (M+1) para $C_{19}H_{20}N_4O_5S$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.83(s, 3H); 3.21-3.52 (m, 6H); 3.89 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.76 (m, 2H); 5.03 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.26 (t, 1H); 8.74 (m, 1H).

Ejemplo 58: (5R)-3-(5-(5-(5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tien-2-il)pirid-2-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



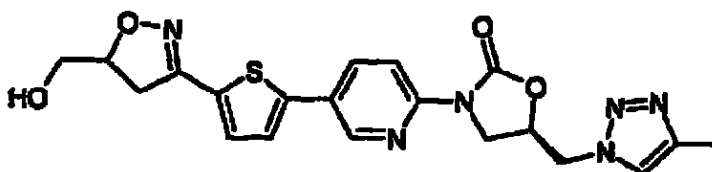
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (187 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y

tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (99 mg).

MS (APCI): 427 (M+1) para $C_{19}H_{18}N_6O_4S$

NMR (DMSO- d_6) σ : 3.19-3.52 (m, 4H); 4.06 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.17 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.76(s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.74 (d, 1H).

Ejemplo 59: (5R)-3-(5-[5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il]pirid-2-il)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

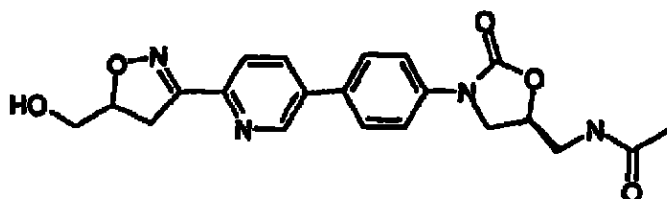


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (195 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestannil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) –clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (72 mg).

MS (APCI): 441 (M+1) para $C_{19}H_{18}N_6O_4S$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.22 (s, 3H); 3.19-3.52 (m, 4H); 4.02 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.15 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.86(s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.73 (d, 1H).

Ejemplo 60: N-(((5S)-3-(4-(2-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]pirid-5-il]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)acetamida

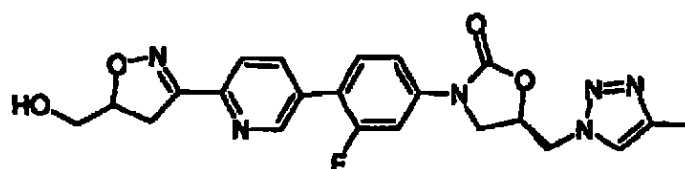


Se colocaron en un frasco: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestannil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)acetamida (300 mg, 0.76 mM), {3-[5-bromopiridin -2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (194 mg, 0.76 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (78 mg, 0.076 mM) y tri-2-furilfosfina (35 mg, 0.152 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 15 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (83 mg).

MS (APCI): 411 (M+1) para $C_{21}H_{22}N_4O_5$

NMR (DMSO- d_6) σ : 1.85 (s, 3H); 3.25-3.58 (m, 6H); 3.81 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.77 (m, 2H); 5.01 (m, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 8.18 (dd, 1H); 8.25 (t, 1H); 8.98 (d, 1H).

Ejemplo 61: (5R)-3-(3-fluoro-4-(2-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]pirid-5-il]fenil)-5[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



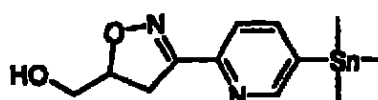
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (236 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestannil)piridin-2-il]-4,5-dihiroisoxazol-5-il}metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibecildeneacetona)dipaladio (0) -clorofomo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (70 mg).

MS (APCI): 453 (M+1) para $C_{22}H_{21}N_8O_4F$

NMR (DMSO- d_6) σ : 2.23 (s, 3H); 3.25-3.54 (m, 4H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 4.84 (m, 1H); 5.01 (m, 1H); 5.16 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.83 (d, 1H).

El intermediario para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

{3-[5-(trimetilestannil)piridin-2-il]-4,5-dihiroisoxazol-5-il}metanol



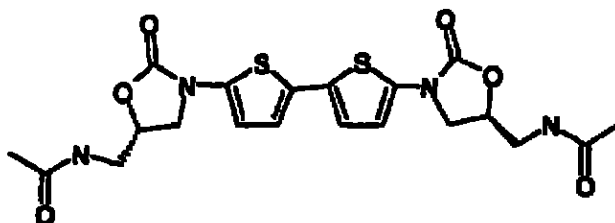
Se colocaron bajo nitrógeno: {3-[5-bromopirid-2-il]-4,5-dihiroisoxazol-5-il}metanol (3.6 g, 14.0 mM) y bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (982 mg, 1.4 mM). Se adicionó dioxano anhidro (50 ml) y la suspensión fue calentada

a 90°C. Se adicionó hexametilditin (5.00 g, 15.4 mM) y la solución resultante se agitó a 90°C durante 16 horas. La solución fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (2.0 g).

MS (APCI): 341 (M+1) para $C_{12}H_{18}N_2O_4Sn$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.33 (s, 9H); 3.36 (dd, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.54 (m, 2H); 4.74 (m, 1H); 4.98 (m, 1H); 7.92 (dd, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.98 (d, 1H).

Ejemplo 62: N-[[[(5S)-3-(5'-{5[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,2'-bittien-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metil} acetamida



Se colocaron en un frasco: tert-butil N-acetil N-[[[(5S)-3-(5-yodotien-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metil]carnabato (233 mg, 0.50 mM), 4-(trimetilestannil)piridina (143 mg, 0.60 mM); diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (63 mg, 0.089 mM) y trietilamina (0.170 ml). Los sólidos fueron desgasificados y colocados bajo nitrógeno. Se adicionó dimetilformamida (5 ml) y la suspensión fue calentada a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue evaporado. El residuo se sometió a cromatografía sobre silica gel eluyendo con 55% de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto del título (51 mg). Este compuesto se disolvió en diclorometano (5 mL), luego se trató con ácido trifluoro acético (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El

155
199

solvente fue evaporado, y el residuo fue re-evaporado con diclorometano para producir el producto deseado como un sólido (28 mg).

M.P: 257-260°C.

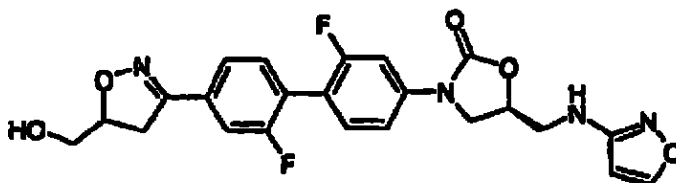
MS (APCI): 479 (M+1) para C₂₀H₂₂N₄O₈

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.46 (s, 3H); 3.06 (br t, 2H); 3.35 (m, 1H); 3.74 (t, 1H); 4.46 (m, 1H); 6.08 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 7.86 (br t, 1H).

El tert-butil N-acetil N-(((5S)-3-(5-yodotien-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]carnabato usado en esta reacción se puede preparar mediante la protección con un grupo tert-butoxicarbonil de N-((5S)[3-(5-yodotien-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil) acetamida [Ried], Bernd; Haebich, Dieter; Stolle, Andreas; Wild; Hanno; Endermann, Rainer; Bremm, Klauss Dieter; Kroll; Hein-Peter; Labischinski; Harald; Schaller, Klaus; Werling, Hans-Otto; Preparación de 3-heteroaril-2-oxazolidinonas como antibacteriales. EP 693491 A1 (1996)].

El siguiente ejemplo se preparó por un procedimiento similar al Ejemplo 19 anterior.

Ejemplo 63: (5S)-3-{2,2'-difluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-[(isoxazol-3-ilamino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Rendimiento = 22 mg

MS (ESP): (MH+) 471.31 para C₂₃H₂₀F₂N₄O₅

¹H-NMR (DMSO-d₆) σ : 3.20 (dd, 1H); 3.41a 3.52 (m, 4H); 3.57 (dd, 1H); 3.85 (q, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.91 (m, 1H); 6.03 (d, 1H); 6.59 (t, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.48 a 7.57 (m, 3H); 7.59 a 7.65 (m, 2H); 8.33 (d, 1H).

Ejemplo 64

A continuación se ilustran formas de dosis farmacéuticamente representativas que contienen un compuesto de la invención, un ester hidrolizable in-vivo o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluyendo una una sal farmacéuticamente aceptable de un ester hidrolizable in-vivo, (de aquí en adelante llamado compuesto X), para uso terapéutico y profiláctico en humanos:

(a)	<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	500
	Lactosa Ph. Eur	430
	Croscarmelosa de sodio	40
	Polivinilpirrolidona	20
	Estearato de magnesio	10
(b)	<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph. Eur	179
	Croscarmelosa de sodio	12
	Polivinilpirrolidona	6
	Estearato de magnesio	3
(c)	<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph. Eur	229

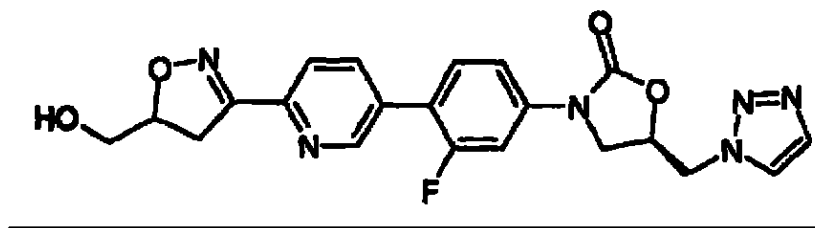
157 2.6

	Croscarmelosa de sodio	12
	Polivinilpirrolidona	6
	Estearato de magnesio	3
(d)	<u>Tableta IV</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	1
	Lactosa Ph. Eur	92
	Croscarmelosa de sodio	4
	Polivinilpirrolidona	2
	Estearato de magnesio	1
(e)	<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph. Eur	389
	Croscarmelosa de sodio	100
	Estearato de magnesio	1
(f)	<u>Inyección I</u>	
	Compuesto X	50% p/v
	Solución acuosa isotónica	hasta 100%
(g)	<u>Inyección II (e.g. bolo)</u>	
	Compuesto X	10% p/v
	Solución acuosa isotónica	hasta 100%
(h)	<u>Inyección III</u>	
	Compuesto X	5% p/v
	Solución acuosa isotónica	hasta 100%
(i)	<u>Inyección IV (e.g. infusión)</u>	
	Compuesto X	1% p/v
	Solución acuosa isotónica	hasta 100%

Se pueden usar, para ayudar a la formulación, buffers, surfactantes farmacéuticamente aceptables, aceites, cosolventes como polietilén glicol, propilén glicol, glicerol o etanol, glidants (como dióxido de silicio) o agentes acomplejantes como ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutileter β -ciclodextrina). También se pueden lograr mejoramientos en la solubilidad acuosa, si se desea, por ejemplo, mediante conjugación de un compuesto de la invención con un fosfolípido (como un derivado de (fosfo)colina) para formar una emulsión micelar.

Nota: Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo como se describe en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy" Vols. I & II (ed. A.R. Gennaro (Chairman) et al., Editor: Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania; 19 edición – 1995) y "Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design" (Ed. M.E. Aulton; Editor: Churchill Livingstone; primera edición 1988); Las tabletas (a) a (d) se pueden recubrir (polímero) por medios convencionales, por ejemplo para proveer un recubrimiento entérico de celulosa acetato ftalato.

Ejemplo 65: (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-(5-hidroxi metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il metil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (342 mg, 0.88 mM), {3-[5-(trimetilestannil)piridin]-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (300 mg, 0.88 mM), tris(dibencildeneacetona)dipaladio (0)-cloroformo aducto (91 mg, 0.088

156 203 263

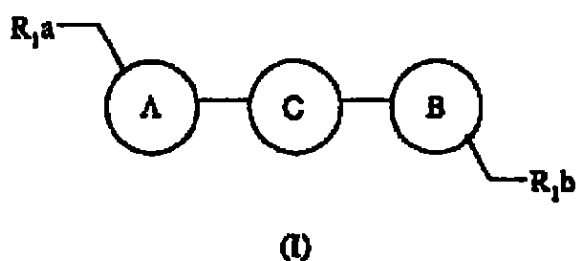
mM, 0.1 equiv.) y tri-2-furilfosfina (41 mg, 0.176 mmol, 0.2 equiv). El contenido del frasco fue desgasificado y colocado bajo nitrógeno. Se adicionó dioxano anhidro (5 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía (silica gel: elución con 5% metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título (170 mg).

MS (APCI): 439 (M+1) para $C_{21}H_{19}N_6O_4F$

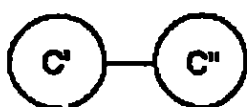
NMR (DMSO- d_6) δ : 3.42 – 3.54 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (brs, 1H); 5.20 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 – 8.07 (m 2H); 8.19 (s, 1H); 8.82 (brs, 1H).

REIVINDICACIONES

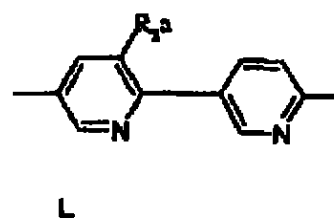
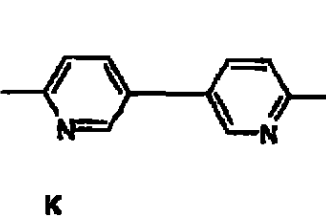
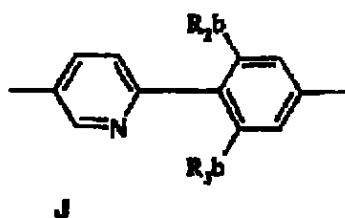
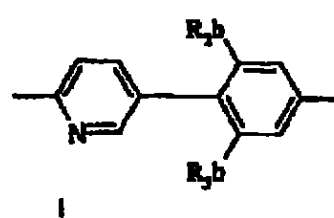
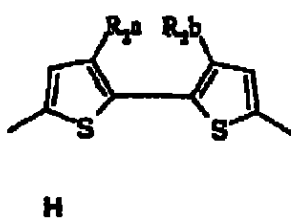
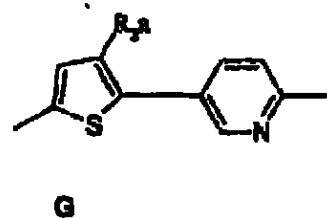
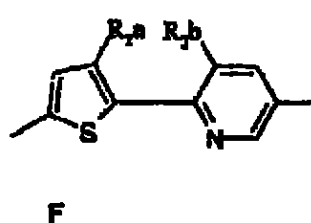
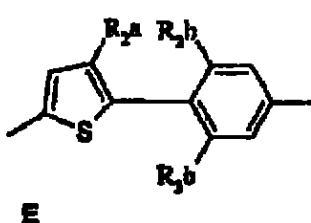
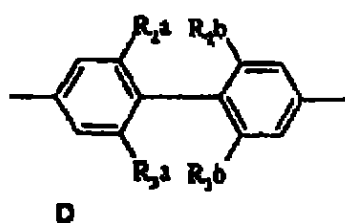
1. Un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un ester hidrolizable in-vivo de este,



en donde (I) C es una mitad biaril C'-C''

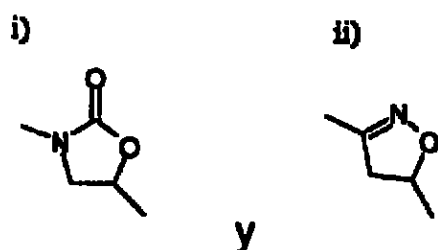


donde C' y C'' son independientemente anillos de arilo o heteroarilo de forma que el fragmento central C está representado por cualquiera de los grupos D a L siguientes:



donde los grupos D a L pueden estar pegados a los anillos A y B en cualquier orientación;

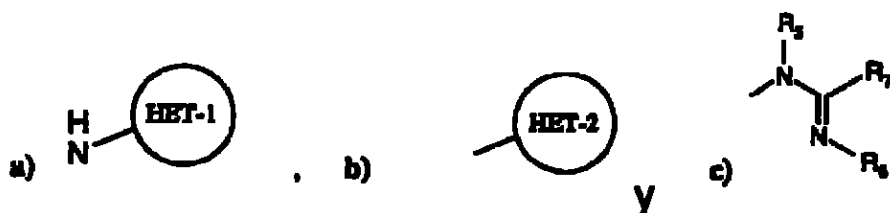
en donde A y B son seleccionados independientemente de



donde i) y/o ii) están enlazados como se muestra en (I) mediante 3 posiciones al grupo C y sustituido en la posición 5 como se muestra en (I) por $-\text{CH}_2\text{R}_{1a}$ y $-\text{CH}_2\text{R}_{1b}$;

R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno o fluor;

R_{1a} , R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, $-\text{OSi}(\text{tri-alquilo}(1-6\text{C}))$ (donde los 3 grupos alquilo(1-6C) son independientemente seleccionados de todos los posibles grupos alquilo (1-6C), $-\text{NHC}(=\text{W})\text{R}_4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_4$,



donde W es O o S;

R_4 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-\text{NHR}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$, $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{SR}_{12}$, alqueno(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-halo-alquilo(1-8C), $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(3-6\text{C})$ o $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalqueno}(3-6\text{C})$ donde p es 0, 1 o 2;

donde en a) HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre un átomo de carbono

disponible, por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno (2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);
o

HET-1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros C-enlazado que contiene de 2 a 3 heteroátomos de nitrógeno, cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre cualquier átomo de carbono disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

Donde en b)

HET-2 es un anillo heterocíclico total o parcialmente insaturado de 5 miembros N-enlazado, que contiene ya sea (i) de 1 a 3 heteroátomos adicionales de nitrógeno o (ii) un heteroátomo adicional seleccionado de O o S junto con un heteroátomo de nitrógeno opcional adicional; cuyo anillo es opcionalmente sustituido, sobre un átomo de C disponible, por un grupo oxo o tioxo; y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);
o

163
207

HET-2 es un anillo di-hidro-heteroarilo de 6 miembros N-enlazado, que contiene hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo el heteroátomo de enlace), cuyo anillo es sustituido, sobre el átomo de C apropiado, por oxo o tioxo y/o cuyo anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de C disponible, por un 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxicarbonilo(1-4C), halógeno y ciano y/o sobre un átomo de nitrógeno disponible (siempre y cuando el anillo no esté de este modo cuaternizado) mediante alquilo(1-4C);

y en donde en cada ocurrencia, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo en sustituyentes sobre HET-1 y HET-2, o en R₄ son opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más F, Cl o CN; en donde en c)

R₅ es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), feniloxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, fluoreniloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por ciano o alcoxicarbonilo(1-4C), -CO₂R₈, -C(=O)R₈, -C(=O)SR₈, -C(=S)R₈, P(O)(OR₉)(OR₁₀) y -SO₂R₁₁, donde R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son como se define a continuación;

R₆ es ciano, -COR₁₂, -COOR₁₂, -CONHR₁₂, -CON(R₁₂)(R₁₃), -SO₂R₁₂, -SO₂NHR₁₂, -SO₂N(R₁₂)(R₁₃) o NO₂, donde R₁₂ y R₁₃ son como se define a continuación;

R₇ es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), -NHR₁₂, -N(R₁₂)(R₁₃), -OR₁₂ o -SR₁₂, alquenilo(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C), -(CH₂)_pcicloalquilo(3-6C) o -(CH₂)_pcicloalquenilo(3-6C) donde p es 0, 1 o 2;

R₈ es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), fenilo, bencilo, alcanilo(1-5C), alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxicarbonilo(1-5C), hidroxilo, ciano, hasta 3 átomos de halógeno y -NR₁₄R₁₅ (donde R₁₄ y R₁₅ son independientemente

seleccionados de hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(1-4C), y alquilo(1-4C) sustituido con uno, dos tres o más átomos de halógeno), o por cualquier grupo $N(R_{14})(R_{15})$, R_{14} y R_{15} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido.

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo(1-4C);

R_{11} es alquilo(1-4C) o fenilo;

R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo(1-4C), y alquilo(1-4C) sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno) y alquilo(1-4C) (opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno), o por cualquier grupo $N(R_{12})(R_{13})$, R_{12} y R_{13} pueden adicionalmente ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están adheridos para formar un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido;

siempre y cuando que, cuando el grupo C es grupo I o Grupo J y los grupos A y B son oxazolidinonas y la oxazolidinona (A o B) que está enlazada al grupo piridilo en C lleva un sustituyente ($R_{1a}-CH_2$ o $R_{1b}CH_2$ respectivamente) esto es un grupo hidroximetilo o un grupo acetoximetilo, entonces la oxazolidinona (B o A) enlazada al grupo fenilo en C no está sustituida por un grupo acetamidometilo ($R_{1b}-CH_2$ o $R_{1a}CH_2$ respectivamente).

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este donde C es un grupo D; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; ya sea R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor;

R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, -NHCO-alquilo(1-4C), -NHCS-alquilo(1-4C), -NHCOO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 y HET-2 son como se definió en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, donde C es un grupo D; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 y HET-2 son como se definió en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde A y B son un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde C es un grupo D; A y B son ambos anillos de oxazolidinona; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde C es un grupo D; alguno de A y B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a}

166 210 283

y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

7. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 5 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il sustituido con metilo o trifluorometilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; A y B son ambos anillos de oxazolidinona; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; alguno de A y B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo de isoxazolina; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos fluor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

10. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 8 o 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il sustituido con metilo o trifluorometilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; A y B son ambos anillos de oxazolidinona; alguno de R_{2a} y R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde C es seleccionado de los grupos E, J e I; alguno de A y B es un anillo de oxazolidinona y el otro es un anillo isoxazolina; alguno de R_{2a} y R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es fluor y los otros son hidrógeno; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de -NHCO-alquilo(1-4C), -NH-HET-1 y HET-2, donde HET-1 es isoxazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo o isotiazolilo y HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il o tetrazol-2-il.

13. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 11 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in-vivo de este, en donde HET-2 es 1,2,3-triazol-1-il sustituido con metilo o trifluorometilo.

14. Un compuesto seleccionado de

(5S,5S')-N-(3-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,2'-difluorobifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida;

N-(((5S,5'RS)-3-{4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida;
(5R,5RS')-3-{2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
N-(((5S)-3-{4'-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida;
N-(((5S)-3-{4'-[(5S)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil))acetamida; y
(5R)-3-(3-fluoro-4-{5-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]tien-2-il}-fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in-vivo de este.

15. Un pro-fármaco de un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

16. Un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un ester hidrolizable *in vivo* de este, para uso como un medicamento.

17. Un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un ester hidrolizable *in vivo* de este, útil en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antibacterial en un animal de sangre caliente.

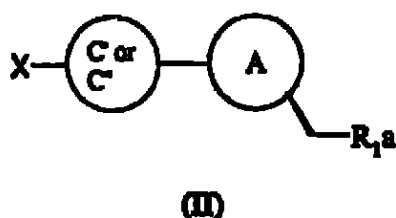
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o

una sal farmacéuticamente aceptable de este o un ester hidrolizable *in vivo*, de este y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

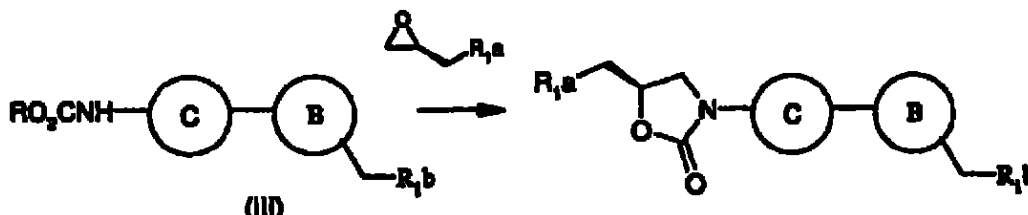
19. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un ester hidrolizable *in vivo*, cuyo proceso comprende alguno de los procesos (a) a (d):

(a) modificando un sustituyente en, o introduciendo un sustituyente en otro compuesto de la invención mediante el uso de química estándar;

(b) por la reacción de dos moléculas de un compuesto de la formula (II) (donde X es un grupo saliente útil en el acoplamiento de paladio, de forma que un enlace aril-arilo, heteroaril-arilo o heteroaril-heteroarilo reemplace los dos enlaces arilo-X o heteroarilo-X;

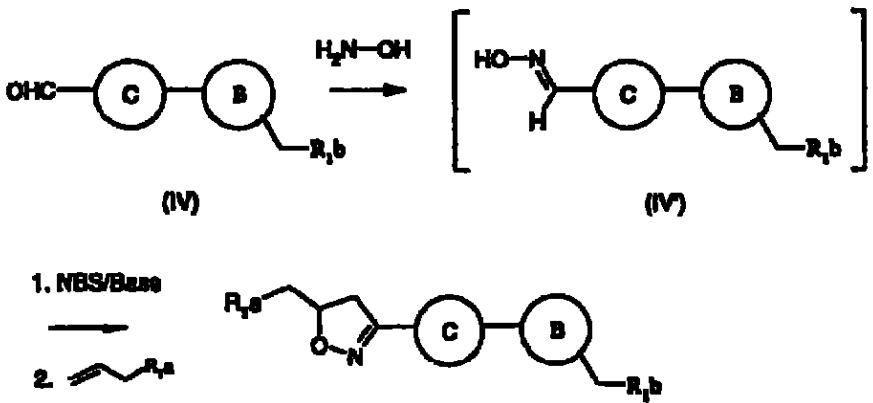


(c) por la reacción de un carbamato de derivado (III) (hetero)biarilo con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo oxazolidinona en la posición arilo no desarrollada;

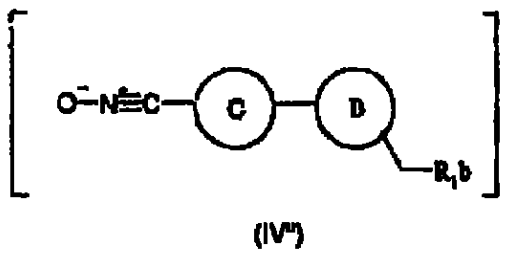


o por variaciones en este proceso en las cuales el carbamato es reemplazado por un isocianato o por una amina y/o en la cual el oxirano es reemplazado por un reactivo equivalente $X-CH_2CH(O-\text{opcionalmente protegido})CH_2R_{1a}$, donde X es un grupo desplazable.

(d) por la reacción de un derivado (IV) (hetero)biarilo para formar un anillo isoxazolina en la posición arilo no desarrollada.



o por variaciones en este proceso en las cuales el intermediario reactivo (un oxido de nitrilo IV'') se obtiene de una forma diferente a la oxidación de una oxima (IV').



Fecha (RD): 2004-03-09 17:09:55

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTACIÓN Comercio
DEPENDENCIA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 50
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 []

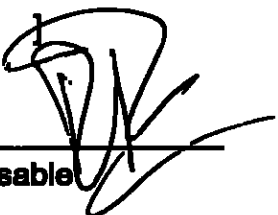
INCOMPLETA []

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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 03500

ASUNTO:	Radicación N°	04-21466
	Solicitud internacional	PCT/GB02/04120
	Fecha Inicio fase nacional	11/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ABR 2004.

202080