

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Fase Nacional PCT para "OXAZOLIDINONA Y/O
ISOXAZOLINA COMO AGENTES ANTIBACTERIALES".-
Clase C07D 263/24.-Expediente número 04-021.466.-

1. Me refiero a la solicitud de patente de la referencia, presentada ante ese Despacho el 9 de Marzo de 2004.

2. Atentamente me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo texto del resumen-objeto y finalidad de la invención y de las páginas 1 a 175 de la descripción y las reivindicaciones para reemplazar aquellas presentadas inicialmente, en aras de corregir algunos errores de traducción y transcripción que pueden conducir a una interpretación errónea de la invención. Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que después de una cuidadosa revisión del texto de la solicitud, hemos notado que durante la preparación de la traducción de dicho texto se incurrió en varios errores de traducción y de transcripción, por lo que se hace necesario la presentación del texto corregido.

Por ejemplo, en la página 53 del texto de la descripción se ha modificado la palabra "adicción" por la expresión correcta "adición". En la página 56 se ha reemplazado la palabra "azida de socio" por la expresión correcta azida de sodio". Muchas otras expresiones como estas fueron modificadas a sus expresiones correctas.

Por lo anterior, es deseo del solicitante subsanar dichos errores de traducción para facilitar el estudio de la solicitud por parte del señor Examinador.

De la misma manera, se ha modificado el resumen objeto y finalidad de la invención para reemplazar la fórmula allí establecida, que corresponde a uno de los compuestos ejemplo de la invención y que fue ubicada de manera incorrecta en lugar del compuesto correcto de fórmula (I).

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones propuestas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a corregir algunos errores de transcripción y traducción.

3. Anexos:

- (a) Recibo No. 04-26.608, que acredita el pago de la tasa de modificaciones;
- (b) Nuevo extracto en sus dos formas y tarjeta de propietario, **que reemplazan las originalmente presentadas**, el cual incluye la reivindicación número con las correcciones de transcripción y traducción.
- (b) Copia del resumen-objeto y finalidad de la invención en el cual se ha ubicado la fórmula correcta; y
- (c) Copia de las páginas 1 a 169 de la descripción y las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, en las cuales se ha realizado la modificación expuesta anteriormente.

4. En vista de lo anterior, ruego a Usted tomar atenta nota y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **ASTRAZENECA AB**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia.

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Södertälje, Suecia.

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No.5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 17.159.881 TP 10.784

④

Número de expediente:

04-021.466

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada presentación de un nuevo texto en aras de
realizar algunas correcciones de transcripción y traducción.

⑥

Comprobante de pago No. 04-26.608

Fecha 01-04-2004

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA

C.C. 17.159.881

T.P. 10.784

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

226
221

NIT : 300176065-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 26,600
FECHA : ABRIL 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

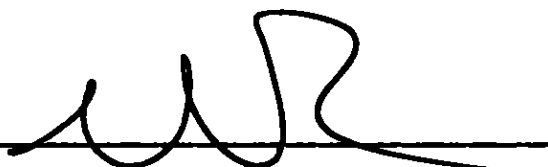
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LEGREJA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22136661	01/04/2004	870,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE NOMINALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL :	\$ 87,000.00

SOM: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

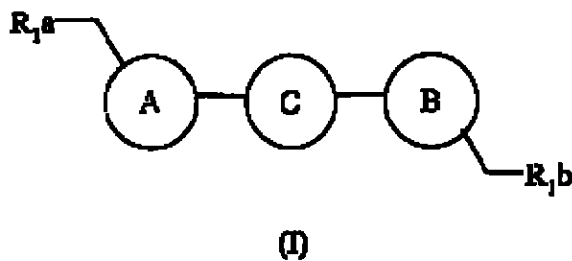
FOL 2279. 514000 PROLOCAN
230, 231. TAJETA ARBIBO

5

222

OXAZOLIDINONA Y/O ISOXAZOLINA COM 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 is O ó S; R₄ es, por ejemplo, hidrógeno, 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 resistentes 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 meticilina (MRSA), estafilococo coagulasa negativo resistente a la meticilina (MRCNS),

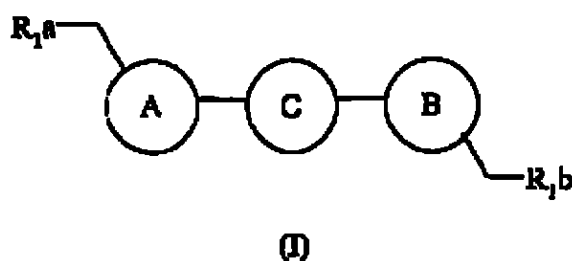
estreptococo pneumoniae resistente a la penicilina y múltiples enterococos faecium resistentes.

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, 1158-1165). 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 linezolid 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.

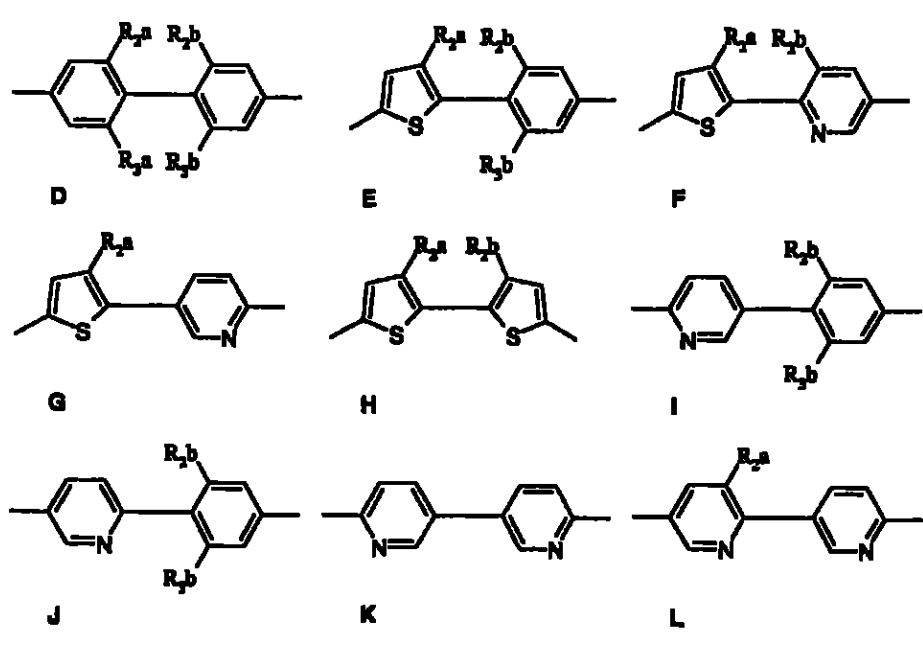
En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster hidrolizable in-vivo de este,



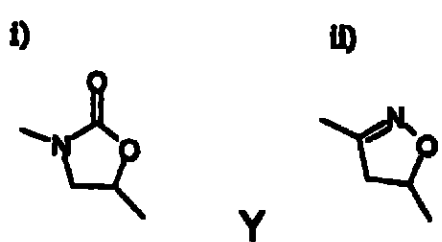
en donde en (I) C es una mitad biaril C'-C''



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:

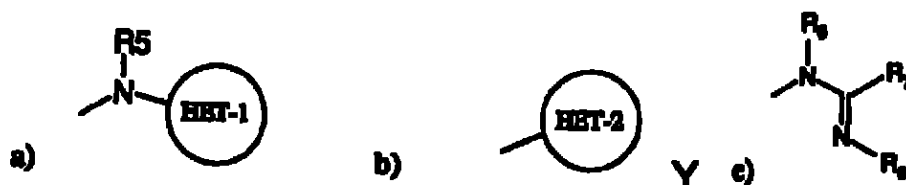


donde los grupos D a L pueden estar pegados a los anillos A y B en cualquier orientación; en donde A y B son seleccionados independientemente de



donde i) y/o ii) están enlazados como se muestra en (I) mediante la posición 3 al grupo C y sustituido en la posición 5 como se muestra en (I) por -CH₂-R_{1a} y -CH₂-R_{1b};
R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} son independientemente hidrógeno o flúor;

R_1a , R_1b son independientemente seleccionados de hidroxilo, $-OSi(\text{tri-alquilo}(1-6C))$ (donde los 3 grupos alquilo(1-6C) son independientemente seleccionados de todos los posibles grupos alquilo (1-6C)), $-NR_5C(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$,



donde W es O o S;

R_4 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-NHR_{12}$, $-N(R_{12})(R_{13})$, $-OR_{12}$ o SR_{12} , alqueno(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-halo-alquilo(1-8C), $-(CH_2)_p\text{cicloalquilo}(3-6C)$ o $-(CH_2)_p\text{cicloalqueno}(3-6C)$ 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 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), 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-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), 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 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 y N-enlazado, que contiene hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo el heteroátomo de enlace), cuyo anillo es sustituido, sobre cualquier átomo de C apropiado, por 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);

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)

R_5 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), feniloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, flúoreniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por ciano o alcóxicarbonilo(1-4C), $-CO_2R_8$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)SR_8$, $-C(=S)R_8$, $P(O)(OR_9)(OR_{10})$ y $-SO_2R_{11}$, donde R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son como se define a continuación;

R_6 es ciano, $-COR_{12}$, $-COOR_{12}$, $-CONHR_{12}$, $-CON(R_{12})(R_{13})$, $-SO_2R_{12}$, $-SO_2NHR_{12}$, $-SO_2N(R_{12})(R_{13})$ o NO_2 , donde R_{12} y R_{13} son como se define a continuación;

R_7 es hidrógeno, amino, alquilo(1-8C), $-NHR_{12}$, $-N(R_{12})(R_{13})$, $-OR_{12}$ o $-SR_{12}$, alquenilo(2-4C), alquilarilo(1-8C), mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C), $-(CH_2)_p$ cicloalquilo(3-6C) o $-(CH_2)_p$ cicloalquenilo(3-6C) 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 alcóxicarbonilo(1-5C), hidroxilo, ciano, hasta 3 átomos de halógeno y $-NR_{14}R_{15}$ (donde R_{14} y R_{15} 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 $N(R_{14})(R_{15})$, 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

8

24
230

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;

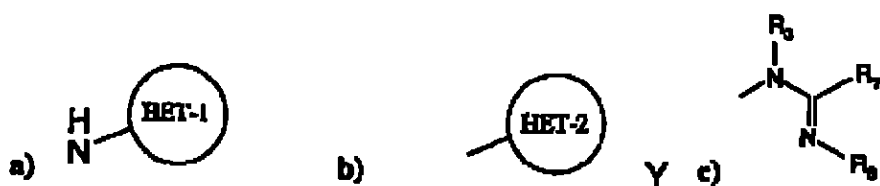
con la condición de que, cuando el grupo C es grupo I o Grupo J y los grupos A y B son oxazolidinonas y la oxazolidinona (A o B) que está enlazada al grupo piridilo en C lleva un sustituyente ($R_{1a}-CH_2$ o $R_{1b}CH_2$ respectivamente) esto es un grupo hidroximetilo o un grupo acetoximetilo, luego 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 éster hidrolizable in-vivo de este,

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

independientemente hidrógeno o flúor 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 hidroxilo, $-NHC(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$,



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), alquenilo(2-4C), $-(CH_2)_p$ cicloalquilo(3-6C) o $-(CH_2)_p$ cicloalquenilo(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 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, 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), alquenilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), amino, alquilamino(1-4C), di-(1-4C)alquilamino, alquiltio(1-4C), alcoxi(1-4C), alcoxycarbonilo(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 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), 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-2 es un anillo di-hidro-heteroarilo de 6 miembros y N-enlazado, que contiene hasta 3 heteroátomos de nitrógeno en total (incluyendo el heteroátomo de enlace), cuyo anillo es sustituido, sobre un átomo de C apropiado, por 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), 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);

y en donde en cada ocurrencia, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno 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)

R₅ es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), feniloxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, fluoreniloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por ciano o alcóxicarbonilo(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;

R₈ 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;

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

R_8 es hidrógeno, cicloalquilo(3-6C), trifluorometilo, fenilo, bencilo, alcanoilo(1-5C), alquilo(1-6C) (opcionalmente sustituido por sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxicarbonilo(1-5C), hidroxilo, ciano, hasta 3 átomos de halógeno y $-NR_{14}R_{15}$ (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 $N(R_{12})(R_{13})$, 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;

En esta descripción 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 descripción, 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 insaturados de 5 miembros N-enlazados, que contienen ya sea (i) de 1 a 3 heteroátomos adicionales de nitrógeno o (ii) un heteroátomo adicional seleccionado de O y 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 el heteroátomo de enlace) incluye versiones di-hidro de pirimidina, piridazina, pirazina, 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 descripción 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 específicas 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 descripción, los términos "alquenilo" y "cicloalquenilo" incluyen todos los isómeros posicionales y geométricos. En esta descripción, 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 descripción. 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 alquillamino(1-4C) incluyen metilamino, etilamino y propilamino; ejemplos de dialquillamino(1-4C) incluyen dimetilamino, metiletilamino y etilpropilamino; ejemplos de alquiltio(1-4C) incluyen metiltio y etiltio; ejemplos de cicloalquilo(3-6C) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; ejemplos de cicloalquenilo(3-6C) incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y

ciclohexenilo; ejemplo de alquilarilo(1-8C) incluye bencilo: ejemplos de grupos halo incluyen flúor, cloro y bromo.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas 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 aminoácidos 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:

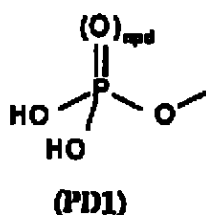
- a) Design of prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzimology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38(1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, 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 un grupo hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizado 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 o grupos 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 el/los grupo(s) hidroxí base. Ejemplos de éteres α -aciloxialquilos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de éster hidrolizable in-vivo que forman grupos para hidroxí

incluyen alcanilo(1-10C), benzoilo, fenilacetilo y benzolilo y fenilacetilo sustituidos, 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-(alquiloaminometilo(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 benzoilo. Otros ésteres hidrolizables in vivo interesantes incluyen por ejemplo, R^AC(O)Oalquilo(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 (npd es 1) o fosfirilo (npd es 0) de la fórmula (PD1):



Intermediarios útiles para la preparación de dichos ésteres incluyen compuestos que contienen grupo(s) de la fórmula (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

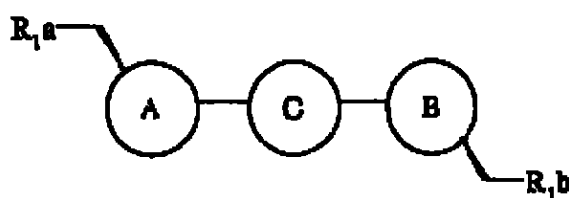
sustituidos opcionalmente por 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo(1-4C), nitro, halo y alcoxi(1-4C).

De esta forma, los profármacos que contienen grupos tales como (PD1) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la invención que contiene grupo(s) hidroxil adecuados con un agente fosforilante protegido adecuado (por ejemplo, que contienen un cloro o un grupo saliente dialquilamino), seguido por la oxidación (si es necesario) y la desprotección.

Cuando un compuesto de la invención contiene un número de grupos hidroxil libres, 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 éster hidrolizable in vivo pueden formarse, esto se logra mediante técnicas convencionales. Así por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo de la fórmula (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 sódica).

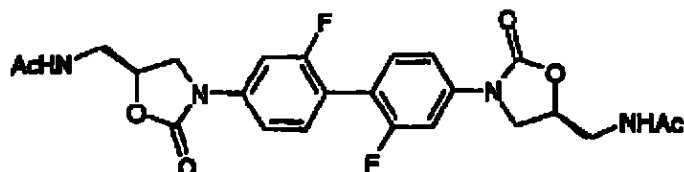
Los compuestos de la presente invención tienen un centro quiral a ambas posiciones de C-5 de los anillos de oxazolidinona y/o isoxazolina. El diastereomero farmacéuticamente activo es de la formula (IA):



(IA)

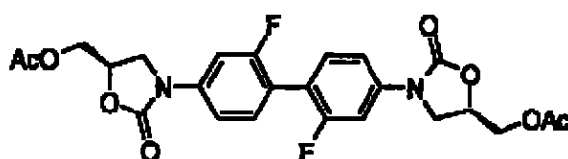
La presente invención incluye el diastereomero puro representado anteriormente (descrito aquí como 'bis(5R)' o mezclas de los diastereomeros bis (5R) y bis (5S), por ejemplo una mezcla racémica, o diastereomeros donde un anillo tiene la configuración 5R y la otra tiene la 5S' (5R, 5'S) y (5S, 5'R)). Si se usa una mezcla de enantiomeros (ya sean mezclas 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 de los enantiómeros) para alcanzar el mismo efecto como el mismo peso del enantiómero 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 enantiómero 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: Éster del Ácido (5R,5R')-3-[4'-(5-acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil-

Acético



Adicionalmente, algunos compuestos de la invención pueden tener otros centros quirales. Esto debe entenderse como que la invención comprende todos de dichos ópticos y diastereoisómeros, y mezclas racémicas que poseen actividad antibacterial. Es bien conocido en la técnica 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 éster hidrolizable in vivo de estos, en donde C es seleccionado de cualquiera de los grupos D a L, representan aspectos separados en independientes de la invención.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster 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 aquí 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 aquí 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 aquí 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 aquí.

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 aquí.

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 aquí.

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

En una realización adicional se proveen compuestos de la formula (I), en el cual el grupo C es grupo seleccionado de D, E, J e I como se definió aquí.
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 de A y B, son anillos de isoxazolina.

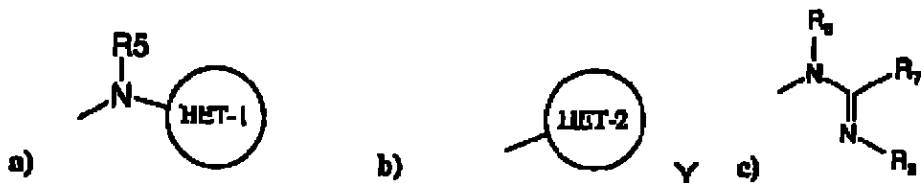
Preferiblemente R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno y uno entre R_{3a} y R_{3b} es hidrógeno y el otro es flúor. Más preferiblemente, R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno y ambos, R_{3a} y R_{3b} son flúor.

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

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

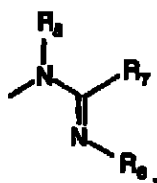
En una realización si C es E, F, G, H, I, J, o L, R_{2a} , R_{2b} , R_{3a} y R_{3b} son todos hidrógeno.

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,

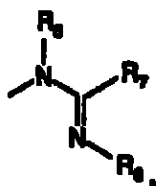


$-NHC(=W)R_4$, $-OC(=O)R_4$ y

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

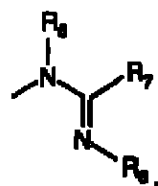
y R_7 es seleccionado de hidrógeno, alquilo(1-8C), $-OR_{12}$, $-SR_{12}$, amino, NHR_{12} , $N(R_{12})(R_{13})$, alquilarilo(1-8C) y mono, di, tri y per-haloalquilo(1-8C).

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 hidroxilo, $-NHCO$ -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 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 $-HN$ -HET-1.

En otra realización R_1a y R_1b son ambos $-NHCOalquilo(1-4C)$ (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 formula (I) con dos anillos fenilo centrales donde A y B son anillos de oxazolidinona;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o flúor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxil, -NHCOMe y -NHCOOMe.

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

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o flúor; 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;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o flúor; 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;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno o flúor; 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;

R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o uno es flúor; 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) 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; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o flúor; 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 flúor 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 flúor 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 flúor 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 flúor 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 y 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 flúor 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-flúoro-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-flúoro-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

Synthesis" 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 aquí.

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 grupo metóxicarbonil, etóxicarbonil o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un 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 alcóxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser removido, por ejemplo por hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de metal alcalino, 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 arilmetóxicarbonil como un grupo bencilóxicarbonil 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(trifluorocetato) 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 benzilo, 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 alcalino, 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 esterificante 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 aquí 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 fórmula (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 y 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 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 (Pergamon), 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 protegido 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 1,2,3-triazol-1-il opcionalmente sustituido en 4-; o un grupo amidino, como un grupo 1-(N-cianoimino)etilamino; dichas conversiones de grupos hidroxilo 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 hidroxilo o en grupos que se pueden obtener a partir de un grupo hidroxilo (ya sea directamente o a través de la intermediación de un grupo hidroxilo); un grupo sililoxi se puede convertir en un grupo hidroxilo o en grupos que se pueden obtener a partir de un grupo hidroxilo (ya sea directamente o a través de la intermediación de un grupo hidroxilo);

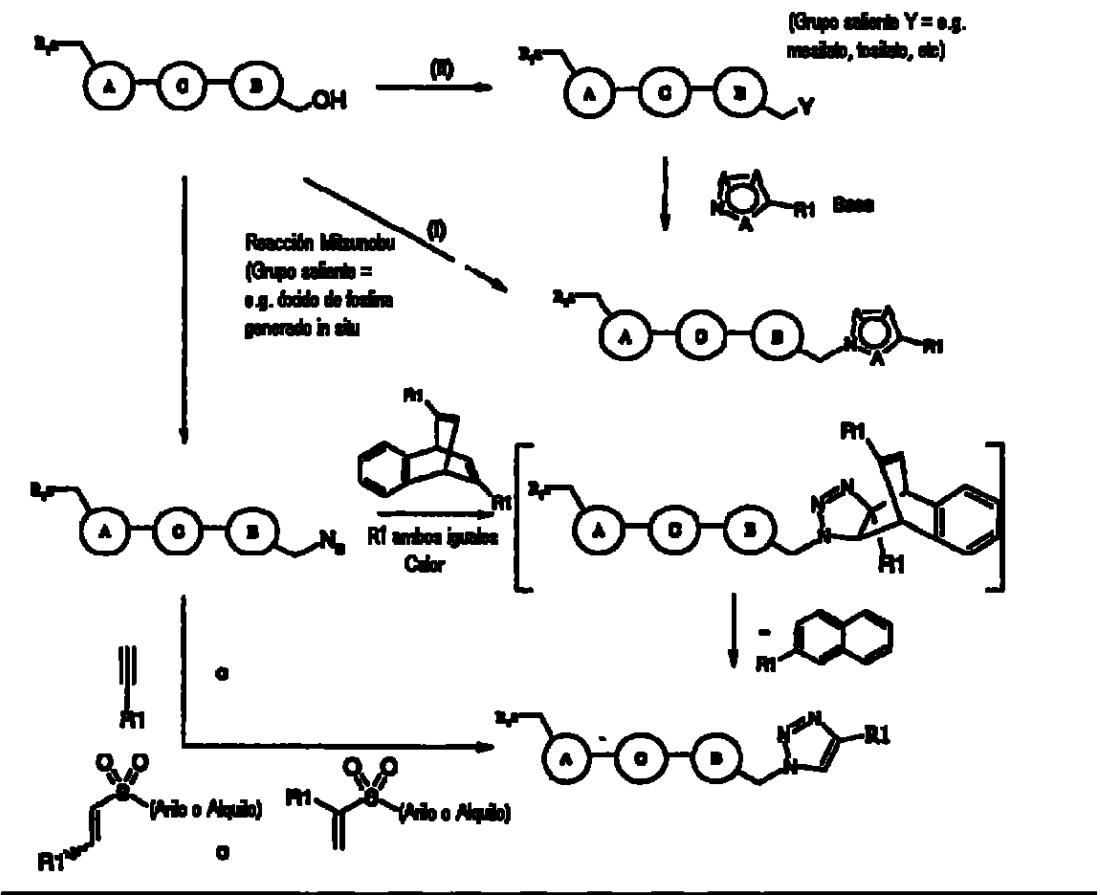
un grupo acilamino o grupo tiacilamino se puede convertir en otro grupo acilamino o tiacilamino; en un grupo heterociclilamino (opcionalmente sustituido o protegido sobre el átomo de nitrógeno amino); un grupo heterociclil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono diferente al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno enlazante del anillo), por ejemplo un grupo 1,2,3-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 heterociclilamino (opcionalmente sustituido o protegido sobre el átomo de nitrógeno amino) se puede convertir en otro grupo heterociclilamino (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

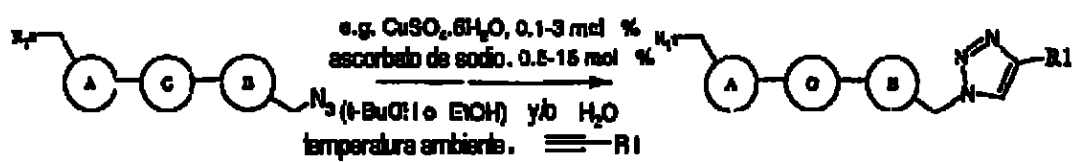
un grupo heterociclil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono diferente al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno enlazante del anillo) se puede convertir en otro grupo heterociclil enlazado a través del nitrógeno (opcionalmente sustituido sobre un carbono 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-.

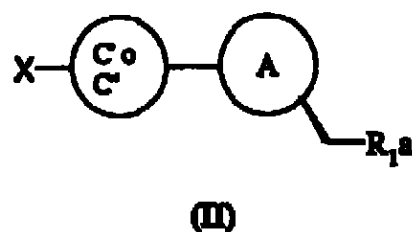
En este caso, los ejemplos dirigidos a los métodos de conversión de un grupo hidroxí a un grupo triazol opcionalmente sustituido se ilustran mediante el esquema:



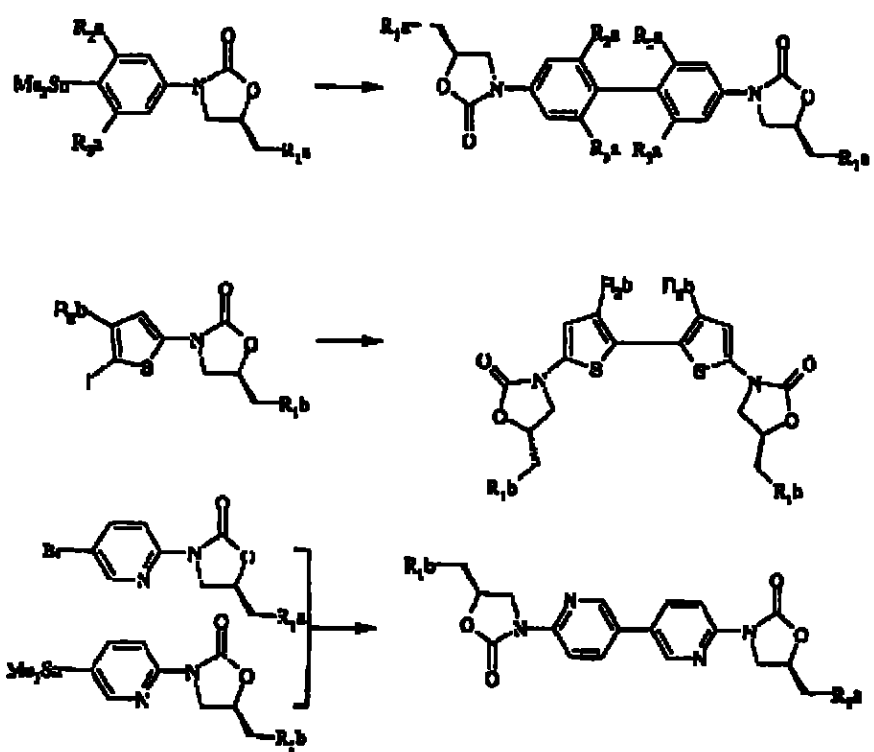
y un ejemplo dirigido del rango de los métodos regioselectivos que se realizan a condiciones muy suaves se ilustra en el siguiente esquema que muestra la cicloadición sobre Cu(I)-catalizado en solución alcohólica acuosa a temperaturas ambientes, de azidas y alquinos terminales para producir 1,2,3-triazoles 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 arilo-arilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-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 Synthesis, *Tetrahedron*, 54, 1998, 263-303.

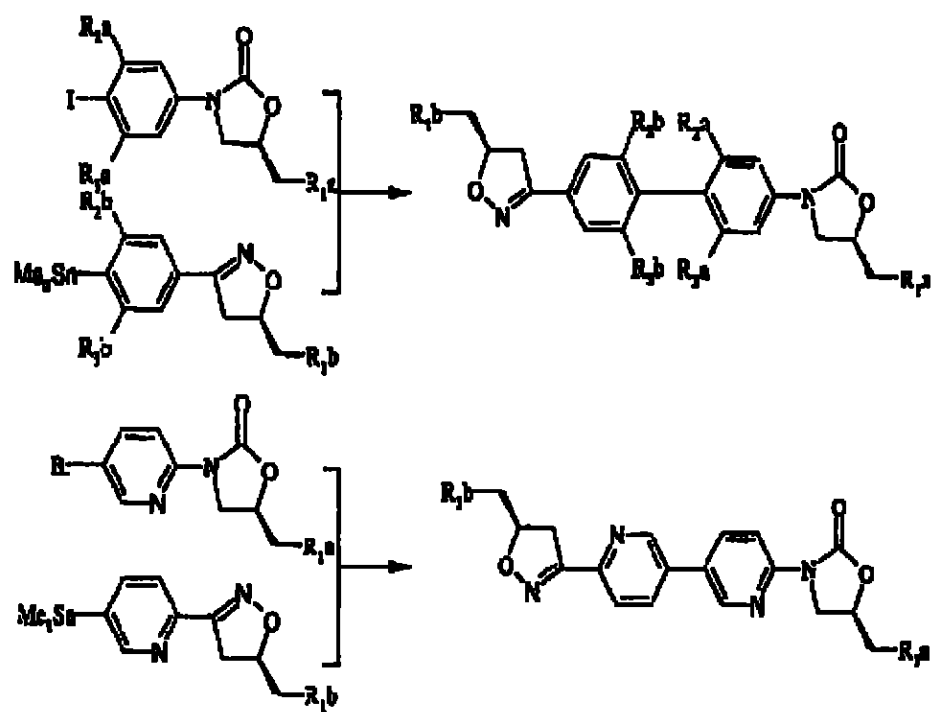


El grupo saliente X puede ser el mismo o diferente en las dos moléculas de la formula (II). Por ejemplo



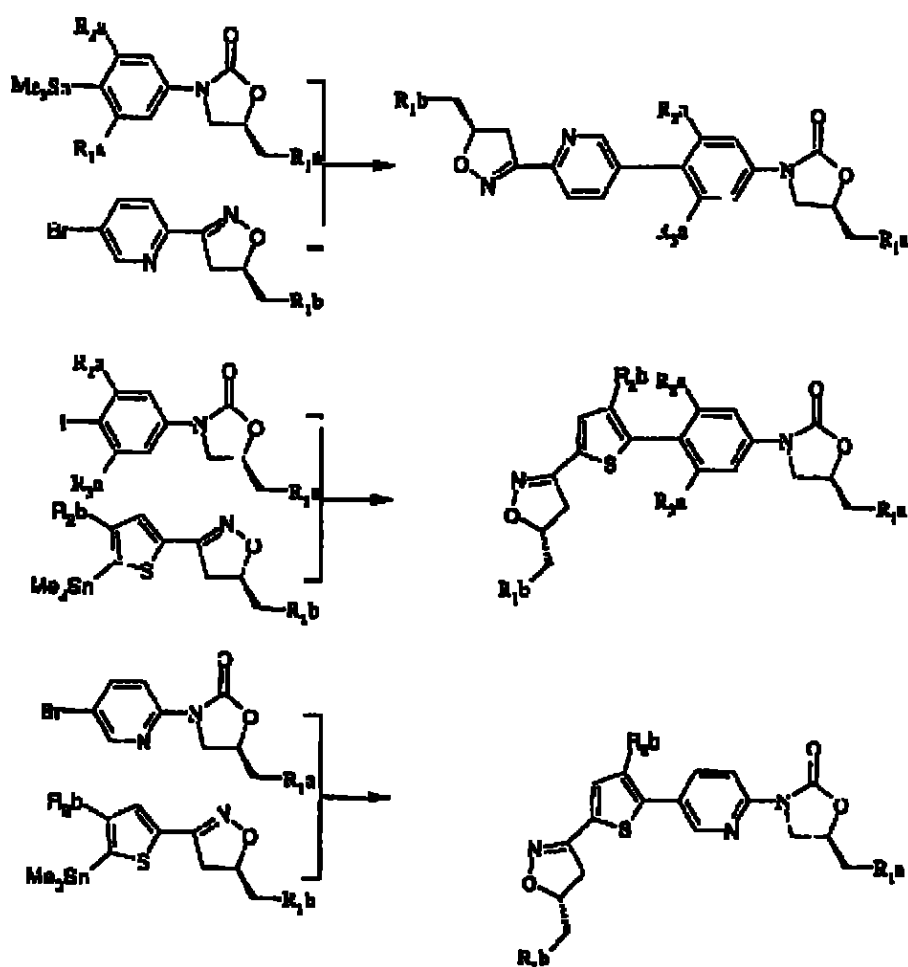
Asimismo, esta química se puede aplicar a dos moléculas diferentes de la formula (II), por ejemplo, aquellas en las cuales el anillo A no es el mismo anillo B, en donde X es seleccionado adecuadamente para habilitar el acoplamiento asimétrico de forma que un enlace aril-arilo, heteroaril-arilo, o heteroaril-heteroarilo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

Por ejemplo

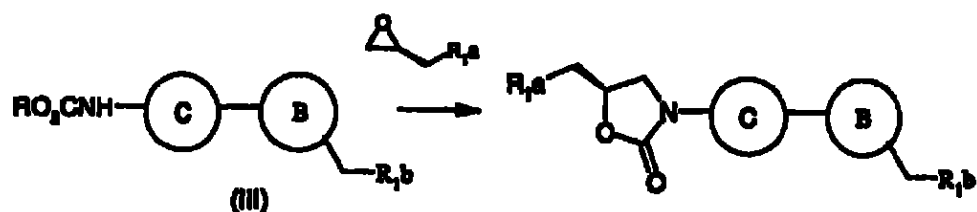


Adicionalmente, esta química se puede aplicar a dos moléculas diferentes de la formula (II), por ejemplo, aquellas en las cuales el anillo C' no es el mismo anillo C'', en donde X es seleccionado adecuadamente para habilitar el acoplamiento asimétrico de forma que un enlace aril-arilo, heteroaril-arilo,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

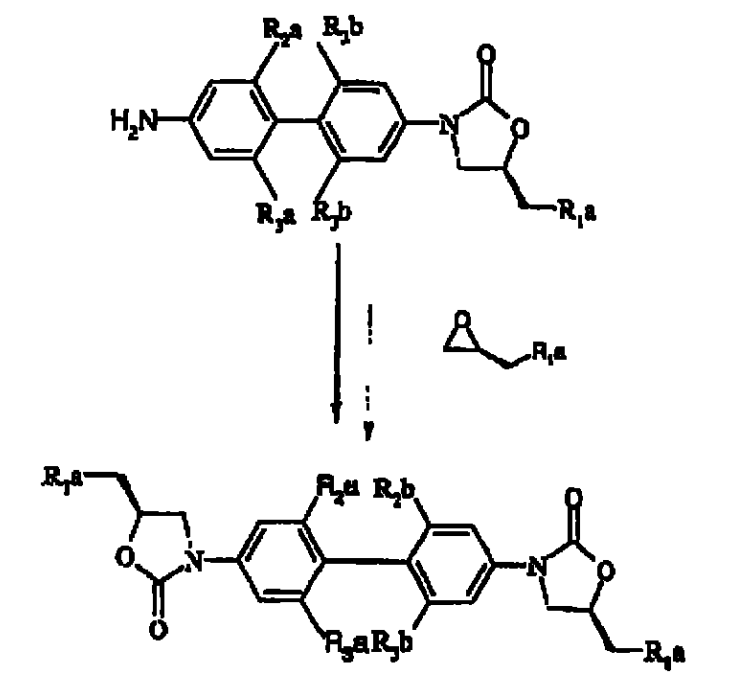
Por ejemplo



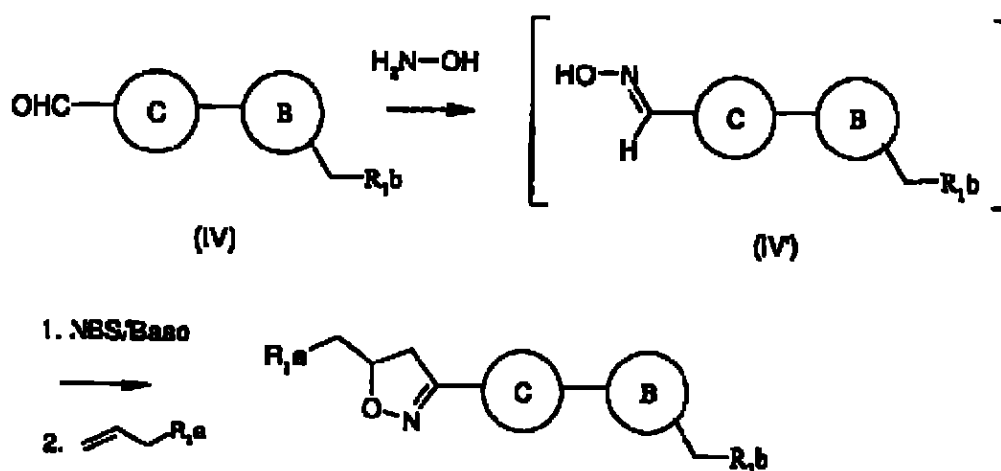
c) por la reacción de un carbamato de derivado(hetero)biarilo (III) con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo oxazolidinona en la posición arilo no desarrollada.



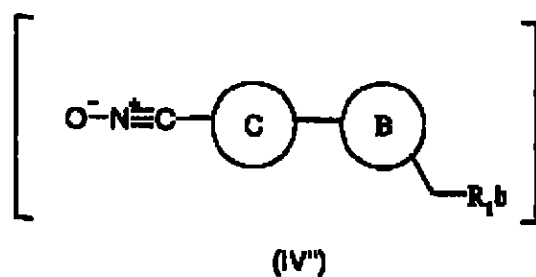
También se conocen bien en la técnica variaciones en este proceso en las cuales el carbamato es reemplazado por un isocianato o una amina y/o el oxirano es reemplazado por un reactivo equivalente $X-CH_2CH(O-$ opcionalmente protegido) CH_2R_{1a} , donde X es un grupo desplazable bien conocidos en el arte. Por ejemplo,



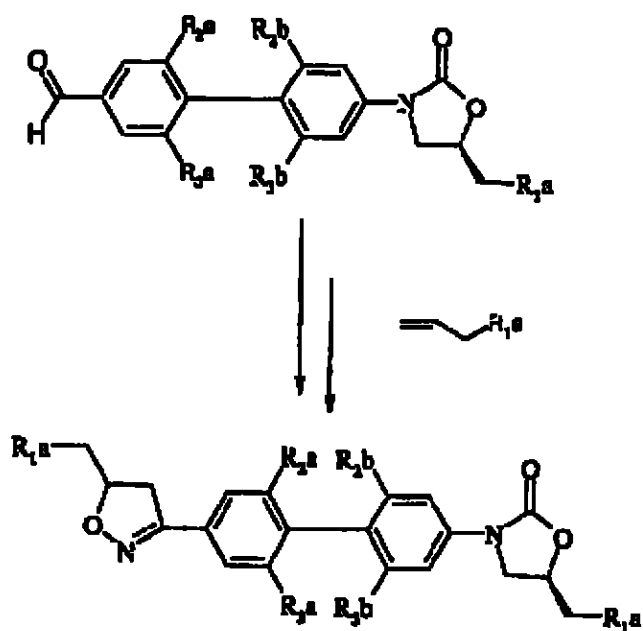
d) por la reacción de un derivado (hetero)biarilo (IV) para formar un anillo isoxazolina en la posición arilo no desarrollada.



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 bifenilcarboxaldehído apropiadamente sustituida 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 la formación de un éster 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 éster 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 activo (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 uno de los procedimientos anteriores usando un regioisómero 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, o un éster 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 la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, 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, o un éster hidrolizable *in vivo* de este para la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto 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 triazol antimicótico o anfotericina). Estos pueden incluir carbapenes, por ejemplo meropenem o imipenem, 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 las bacterias Gram negativas y bacterias resistentes a agentes antimicrobiales.

Una composición farmacéutica apropiada de esta invención es una adecuada para administración oral en una forma de dosificación unitaria, 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 diaria 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 agente bactericida, antioxidante o reductor apropiado, o un agente secuestrante adecuado.

En el anterior también aplican las composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, uso y características de fabricación del medicamento, las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí.

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 metilina de S.aureus y estafilococos coagulasa negativos, junto con cepas haemofilus y moraxela. 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 mamífero 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 metilina.

Estreptococo y enterococo fueron probados sobre agar complementado con 5% de sangre de caballo desfibrinada, un inóculo de 10⁴ CFU/punto y una temperatura de incubación de 37°C en una atmósfera de 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 x 10⁴ CFU/pozo.

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

<u>Organismo</u>	<u>MIC (µg/ml)</u>
Estafilococo aureus 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 metilicina y sensible a quinolona

MRQR: resistente a metilicina y resistente a quinolona

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.

✓ 275
269

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 gel 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 espectrales de masas [los espectros de resonancia magnética de protón fueron generalmente determinados 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 δ) y las multiplicidades de pico se muestran de este modo; s, singlete; d, doblete, AB o dd; doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; t, triplete, m, multiplete; br, ancho; los datos del espectro de masas de

bombardeo rápido de átomos (FAB) fueron generalmente obtenidos usando una corrida en electro-rociado con un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) 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;

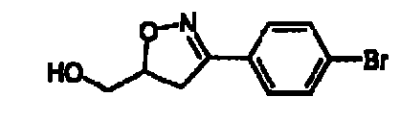
(vii) En donde se usaron las siguientes abreviaturas:

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 electro-rociado; EI es impacto electrónico; CI es ionización química; APCI es ionización química a presión atmosférica; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; fosforilo es $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{-O-}$; fosfirilo es $(\text{HO})_2\text{P-O-}$; Blanqueador 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.

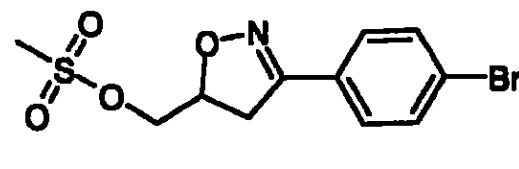
[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol



se adicionaron 4-bromo-benzaldehido oxima (162 g, 789.9 mmol) y alcohol alilo (130.5 ml) a tetrahidrofurano (1000 ml) y luego blanqueador (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-d₆) δ: 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).

Éster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil metanosulfónico



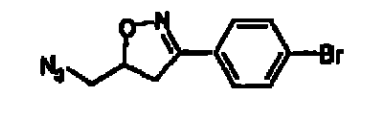
Se adicionó [3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (84.3 g, 328 mmol) a diclorometano anhidro (500 ml) seguido por la adición de trietilamina (64.1 ml, 459.2 mmol). Se dejó que la solución se enfriara a 0°C seguido por la adición a gotas de metano sulfonil cloruro (30.65 ml, 396 mmol). 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,

50
282
272

secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (110 g).

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

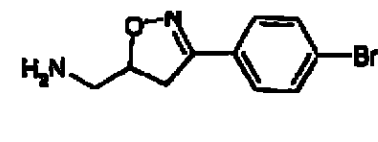
5- Azidometil-3-(4-bromo-fenil)-dihidro-isoxazol



Se adicionó éster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil metanolulfónico (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 a 75°C por seis horas y luego se adicionó cloruro de sodio acuoso (300 ml) seguido 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) δ : 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

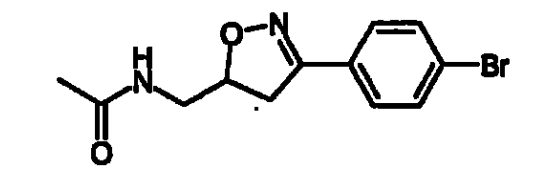


Se disolvió 5-azidometil-3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol (52 g, 184.4 mmol) en diclorometano:metanol:agua 16:5:1 (440 ml) seguido por la adición de 200 gramos de resina trifenilfosfona enlazada a poliestireno (1.6 mmol

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) δ : 3.75 (m, 2H); 3.25 (dd, 1H); 3.44 (dd, 1H); 4.69 (m, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.68 (d, 2H).

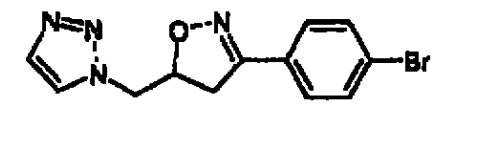
N-[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



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) δ : 1.84 (s, 3H); 3.13 (dd, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.47 (dd, 1H); 4.76 (m, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 8.16 (t, 1H).

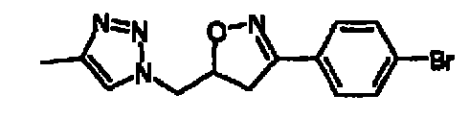
1-[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol



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) δ : 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).

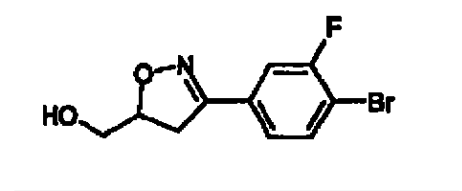
1-[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-4-metil-1H-[1,2,3]triazol



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) δ : 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

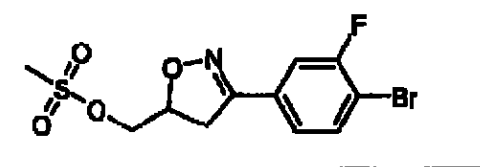


285
275

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 blanqueador (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-d₆) δ : 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).

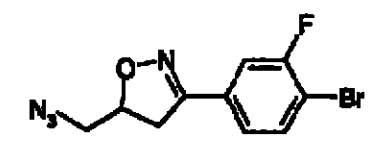
Éster del ácido 3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil metanosulfónico



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-d₆) δ : 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).

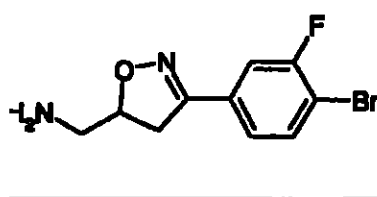
5- Azidometil-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-dihidro-isoxazol



Se adicionó éster 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) δ : 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).

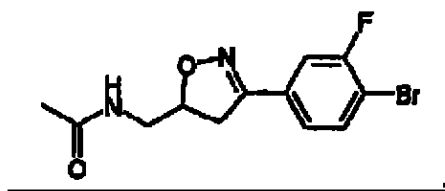
[3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



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

NMR (DMSO- d_6) δ : 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).

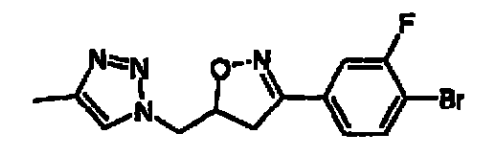
N-[3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



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-d₆) δ: 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); 7.82 (t, 1H); 8.16 (m, 1H).

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

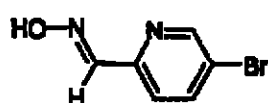


Se adicionaron [3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (9 g, 33.8 mmol) y diisopropiletilamina (21.8 ml, 169.5 mmol) a metanol anhidro (100 ml) seguido por la adición de N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (12.9 g, 43.9 mmol). La reacción se agitó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

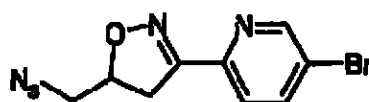


Se adicionó 5-bromo-piridin-2-carbaldehído (60 g, 322 mmol) a metanol (700 ml) y luego se adicionó agua (700 ml) seguido por la adición de clorhidrato de hidroxilamina (28g, 403 mmol). Se adicionó carbonato de sodio (20.5 g, 193.2 mmol) en agua (200 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Luego 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) δ : 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



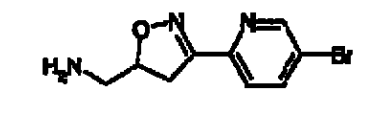
se adicionó éster del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetilmetanosulfónico (30.5 g, 90.77 mmol) a dimetil formamida (50 ml) seguida por la adición de azida de sodio (11.8 g, 181.5 mmol). La mezcla fue calentada a 75°C durante 5 horas y luego se adicionó cloruro de sodio

~~283~~
57
270

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) δ : 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).

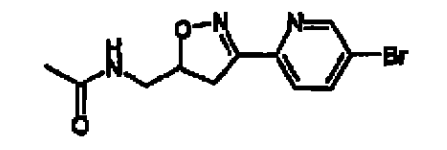
[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



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 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) δ : 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



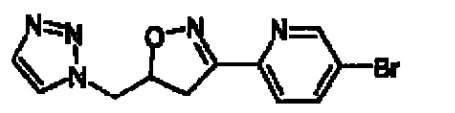
Se combinaron 5-azidometil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (3 g, 10.6 mmol) y ácido tioacético (10 ml) y se agitaron durante 52 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y luego se adicionó acetato de

58
280

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) δ : 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).

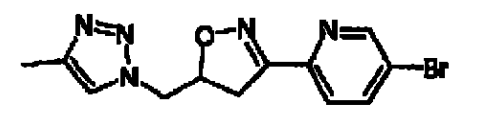
1-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol



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) δ : 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

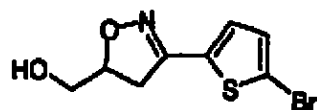


Se adicionaron [3-(5-bromo-piridin-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina (3.4 g, 13.3 mmol) y diisopropiletilamina (11.8 ml, 66.3 mmol) a metanol anhidro (25 ml) seguido por la adición de N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (5.1 g, 17.3 mmol). La reacción se agitó 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) δ : 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).

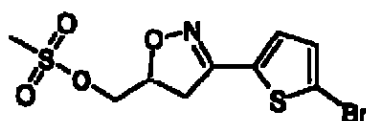
[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol



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 blanqueador (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) δ : 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).

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

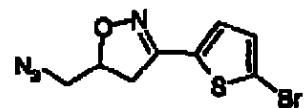


Se adicionó [3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (10.7 g, 40.6 mmol) a diclorometano anhidro (200 ml) seguido por la adición de trietilamina (7.9 ml, 56.9 mmol). La solución fue enfriada a 0°C seguido por

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-d₆) δ: 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).

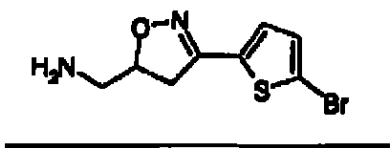
5- Azidometil-3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol



Se adicionó éster del ácido 3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil metanosulfónico (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-d₆) δ: 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).

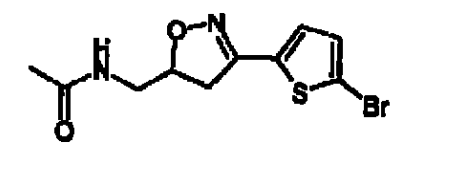
[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metilamina



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 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) δ : 2.55 (m, 2H); 3.01 (dd, 1H); 3.2 (dd, 1H); 4.46 (m, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.12 (d, 1H).

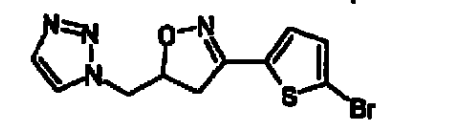
N-[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-acetamida



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) δ : 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

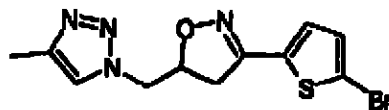


Se combinaron 5-azidometil-3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol (500 mg, 1.74 mmol) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (1 ml) con dioxano (2 ml) y se

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) δ : 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).

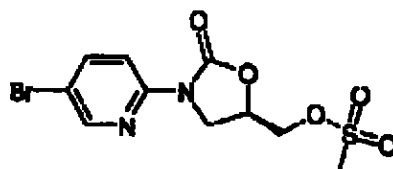
1-[3-(5-bromo-tien-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetil]-4-metil-1H-[1,2,3]triazol



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) δ : 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



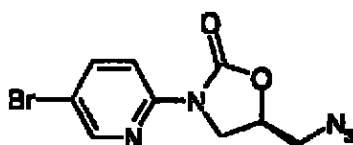
Se disolvió (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (15.4 g, 56.4 mM) en cloruro de metileno (150 ml). Se adicionó trietilamina

(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-d₆) δ: 3.27 (s, 3H); 3.94 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.54 (dq, 2H); 5.05 (m, 1H); 8.07-8.09 (m, 2H); 8.53 (s, 1H).

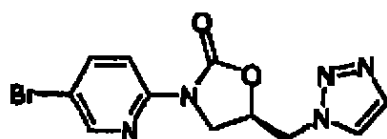
(5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2 ona



Se disolvió (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato (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-d₆) δ: 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

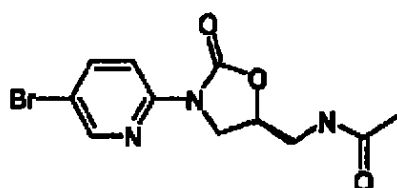


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (5.60 g, 18.7 mM) en 1,4-dioxano (12 ml). Se adicionó biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (10.3 g, 112 mM) y la solución amarilla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La solución carnalita fue concentrada y el residuo fue purificado 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 C₁₁H₁₀BrN₅O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-[[5-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-acetamida



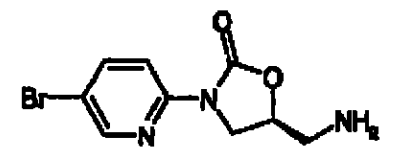
Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2 ona (5.60 g, 18.7 mM) en ácido tioacético (10 ml) para producir una solución amarilla. La solución fue desgasificada y agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La suspensión espesa fue concentrada y el producto deseado fue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

MS (ESP): 315 (MH⁺) para C₁₁H₁₂BrN₃O₃

NMR (DMSO-d₆) 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).

105
2.27

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

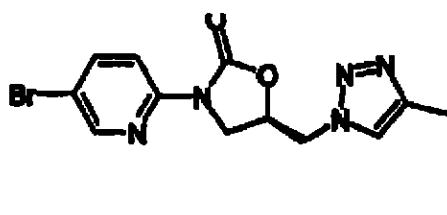


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (5.60 g, 18.7 mM) en acetonitrilo:agua (100:10 ml). Se adicionó trifenilfosfina (5.42g, 20.7 mM). La mezcla de reacción fue desgasificada y agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. El líquido amarillo claro fue concentrado 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 C₉H₁₀BrN₃O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.7 (s, 2H); 2.85 (dq, 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



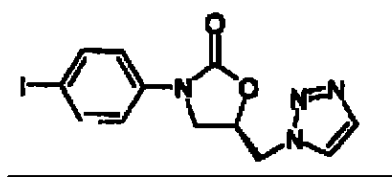
Se disolvió (5S)-5-(aminometil)-3-(5-bromopirid-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (4.54 g, 16.7 mM) en metanol (100 ml). Se adicionó diisopropiletilamina (5.86 g, 20.9 mM) y la reacción fue enfriada a 0°C en un baño de hielo. Se adicionó 2-(2,2-dicloro-1-metiletilideno)hidrazida del ácido toluensulfónico (5.86 g, 20.9 mM) para producir una solución naranja. La solución fue

agitada durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. El producto deseado fue precipitado como un sólido amarillo (4.10 g). y fue filtrado.

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

NMR (DMSO- d_6) δ : 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

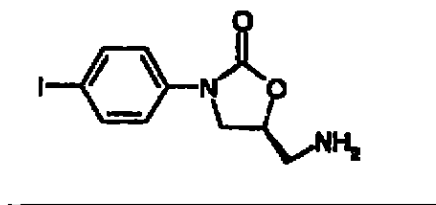


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (10.0 g, 29.1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml). Se adicionó biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (9.4 ml, 87.2 mmol) y la mezcla se calentó a 10°C durante 24 horas. La solución fue enfriada y purificada mediante cromatografía flash con silica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

MS (ESP): 370.96 (MH^+) para $C_{12}H_{11}IN_4O_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) 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

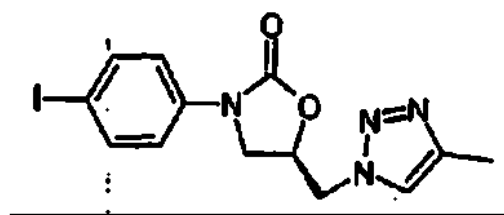


Se disolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (8.0 g, 23.2 mmol) en acetonitrilo (160 ml) y agua (16 ml). Se adicionó trifenilfosfina

(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).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.73 (br s, 2H); 2.82 (m, 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

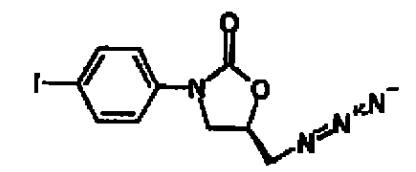


Se disolvió (5S)-5-(aminometil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (6.0 g, 18.9 mmol) en metanol (150 ml, $c = 0.1\text{M}$) y se enfrió a 0°C . Se adicionó diisopropiletilamina (13.1 ml, 75.4 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos; se adicionó 2-(2,2-dicloro-1-metiletilideno)hidrazida del ácido toluensulfónico y la reacción se agitó durante la noche. Los volátiles fueron removidos por concentración *in vacuo*, se adicionó diclorometano y se cristalizó algo del producto de la solución; el residuo remanente fue purificado por cromatografía flash sobre silica 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 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}_2$

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 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

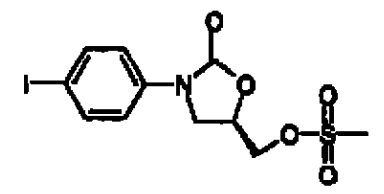


Se disolvió [(5R)-3-(4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato (27 g, 68 mmol) en dimetilacetamida (300 ml). Se adicionó cuidadosamente azida de sodio (13.1 g, 202 mmol) y la solución fue calentada a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla fue 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) δ: 3.74 (superposición, 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



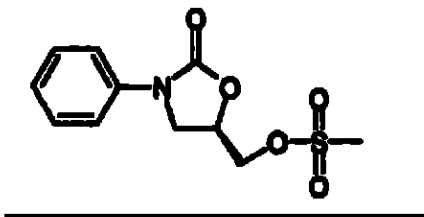
Se disolvió [(5R)-3-fenil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato (41 g, 152 mmol) en cloroformo/acetonitrilo (250/250 ml). Se adicionó trifluoroacetato de plata (50 g, 228 mmol) seguido por la adición en forma de porciones de yodo (58 g, 228 mmol). Después de agitación de la reacción

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

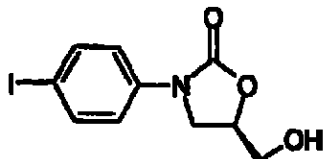
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.25 (s, 3H); 3.80 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.49 (m, 2H); 5.00 (m, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.74 (d, 2H).

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



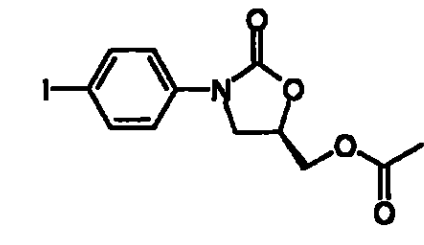
W.A. Gregory et al., J. Med. Chem., 32, 1673-1681 (1989).

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



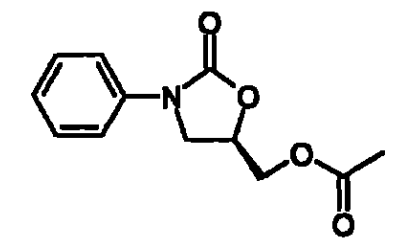
M.B. Gravestock, WO 99/64417

[(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).

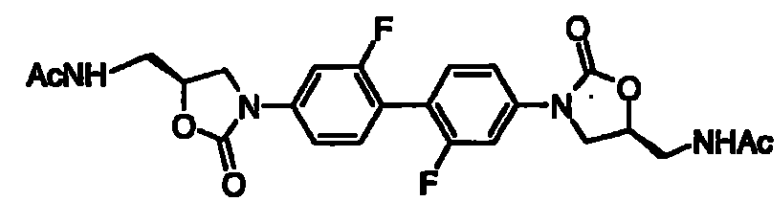
[(5*R*)-3-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil acetato



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

Ejemplos

Ejemplo 1: (5*S*,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



(5*S*')-*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

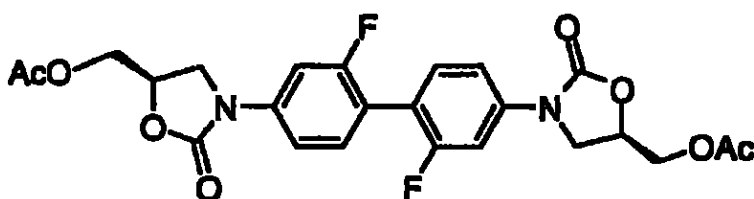
252
293

acetato en diclorometano, luego 0 a 20% de metanol en diclorometano. Se combinaron fracciones relevantes para producir el producto deseado (47 mg), después de tritución con un poco de metanol.

MS (ESP): 503 (MH⁺) para C₂₄H₂₄F₂N₄O₆

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84 (s, 6H); 3.43 (t, 4H); 3.79 (dd, 2H); 4.18 (t, 2H); 4.76 (m, 2H); 7.44 (superposición m, 4H); 7.59 (m, 2H); 8.22 (t, 2H).

Ejemplo 2: Éster del Ácido (5R,5'R)-3-[4'-(5-acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilacético



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

MS (ESP): 505 (MH⁺) para C₂₄H₂₂F₂N₂O₈

NMR (DMSO-d₆) δ: 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 (superposición m, 4H); 7.60 (m, 2H).

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

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

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

303
296

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 continuo 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 C₁₂H₁₂FNO₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51 (d, 1H).

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

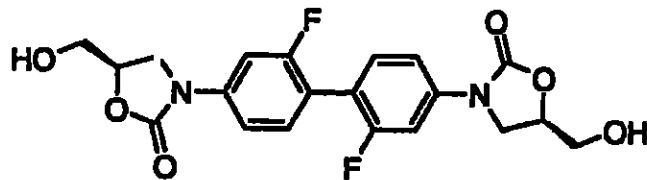
Se disolvió el éster del ácido (5R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilacético (15.2 g, 60 mM) en una mezcla de cloroformo (100 ml) y acetonitrilo (100 ml) bajo nitrógeno, y se adicionó trifluoroacetato de plata (16.96 g, 77 mM). Se adicionó yodo (18.07g, 71 mM) en porciones durante 30 minutos 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 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) δ: 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H).

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

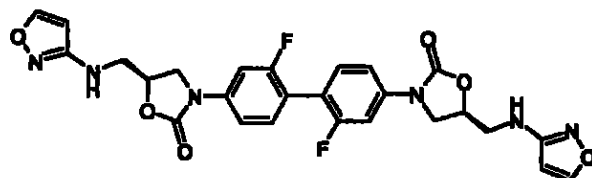


El éster del ácido (5R,5'R)-3-[4'-(5-acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilacético (940 mg, 1.86 mM) se agitó en una mezcla de metanol (70 ml) y diclorometano (60 ml); se adicionó carbonato de potasio (600 mg, 4.34 mM), y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la neutralización mediante la adición del mínimo de ácido acético, 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 C₂₀H₁₆F₂N₂O₈

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.59 (m, 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 *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-ilcarbámico (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) δ : 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 (superposición 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-hidroximetiloxazolidin-2-ona

El éster del ácido (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilacético (30 g, 79 mM) fue tratado con carbonato de potasio (16.4 g, 0.119 mM) en una mezcla de metanol (800 ml) y diclorometano (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 $C_{10}H_9FINO_3$

NMR (DMSO- d_6) 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).

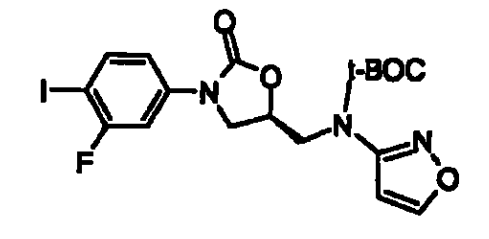
Éster del ácido (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilmetanosulfónico

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 $C_{11}H_{11}FINO_5S$.

NMR (DMSO- d_6) δ : 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 del ácido N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilcarbámico



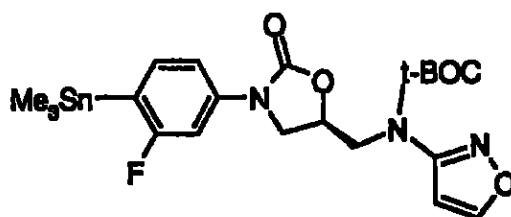
A hidruro de sodio (60% en aceite, 9.04 mM) suspendido en N,N-dimetilformamida seco (10 ml) bajo nitrógeno, se le adicionó a gotas tert-butil éster del ácido N-isoxazol-3-ilcarbámico (1.66g, 9.04 mM) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó lentamente éster de ácido (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilmetanosulfónico (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 purificado por cromatografía sobre una columna de sílica 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 $C_{18}H_{19}FIN_3O_5$

308
299

NMR (DMSO- d_6) δ : 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 del ácido *N*-(5R)-[3-(3-fluoro-4-trimetilestanil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-*N*-isoxazol-3-ilcarbámico

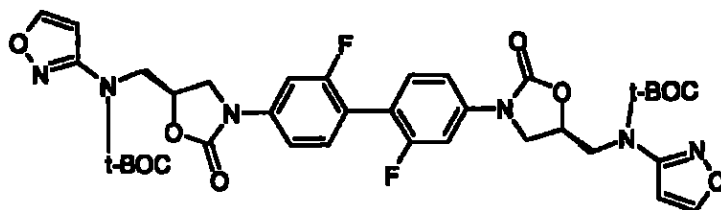


El tert-butil éster del ácido *N*-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]- *N*-isoxazol-3-ilcarbámico (1.44 g, 2.86 mM) en dioxano anhidro (150 ml) fue desgasificado mediante burbujeo de nitrógeno, y se adicionó una solución de hexametildiestaño (exceso ligero en Equiv. mol.) en dioxano (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 sílica 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- d_6) δ : 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 (superposición m, 2H); 8.82 (d, 1H).

78
309
305

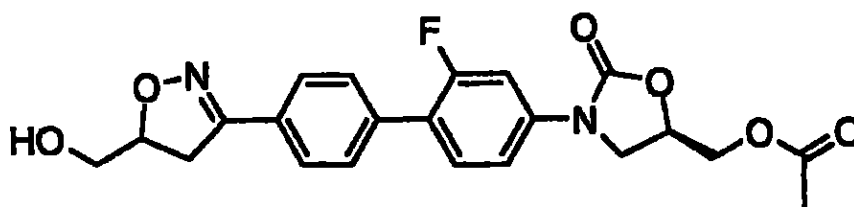
Tert-butil éster del ácido *N*-(5*R*,5'*R*)-3-(4'-[5-*N*-(tert-butoxicarbonil)isoxazol-3-ilamino-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2,2'-difluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-*N*-isoxazol-3-ilcarbámico



El tert-butil éster del ácido *N*-(5*R*)-[3-(3-fluoro-4-trimetilestanil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-*N*-isoxazol-3-ilcarbámico (540 mg, 1mM) y el yoduro de cobre (I) (0.2 mol. equiv.) fueron suspendidos en *N,N*-dimetilformamida seca (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 sílica 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-*d*₆) δ: 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

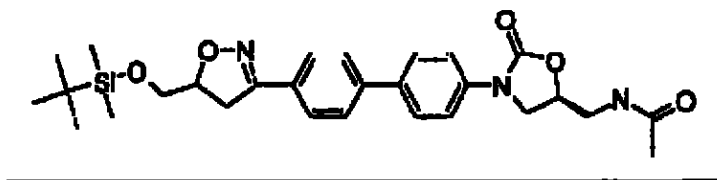


A una solución de [(5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil acetato (500 mg, 1.32 mM, ver Upjohn WO 94-13649) y el aducto dicloro [1,1'-bis(difenilfosfinil)ferroceno]paladio (II) diclorometano (32 mg, 0.04 mM) en tetrahidrofurano (6 mL) se le adicionó trietilamina (0.55 mL, 3.96 mM) seguido de pinacolborano (0.57 mL, 3.96 mM). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 65°C. Después de casi 16 horas, se adicionaron; agua (600 µL), 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 por casi 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 sílica gel con 75% de acetato de etilo/hexanos para producir 38 mg del producto deseado.

MS (APCI): 429 (M+1) para C₂₂H₂₁FN₂O₆

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil] acetamida.



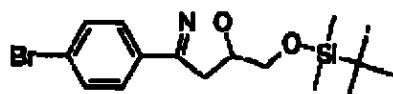
Se colocaron bajo nitrógeno: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil acetamida (800 mg, 2.01 mM), (5RS)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol (746 mg, 2.01 mM), aducto de tris(dibencilidinaacetona)dipaladio (0) cloroformo (83 mg, 0.080 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 aducto de tris(dibencilidinaacetona)dipaladio (0) cloroformo (42 mg, 0.04 mM), y tri-2-furilfosfina (18 mg, 0.08 mM) adicionales y la solución se agitó 25 h adicionales a 65°C. La solución fue enfriada, absorbida directamente sobre sílica gel y sometida a cromatografía con acetato de etilo limpio para producir 870 mg del producto deseado.

MS (APCI): 524 (M+1) para $C_{29}H_{37}N_3O_5Si$

NMR (DMSO- d_6) δ : 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



Se combinaron: (5RS)-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]methanol (6.0 g, 0.023 M, ver Pharmacia & Upjohn WO 98-07708), trietilamina (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 sílica gel usando 50% de acetato de etilo/hexanos para producir 8.4 g del compuesto deseado.

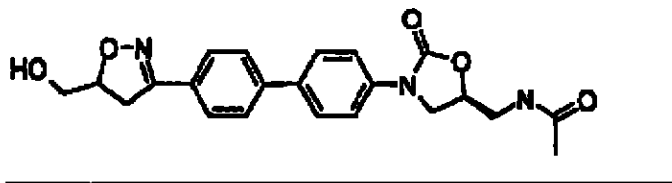
MS (APCI): 371 (M+1) para $C_{10}H_{10}BrNO_2$

NMR (DMSO- d_6) δ : 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-(trimetilestanil]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.



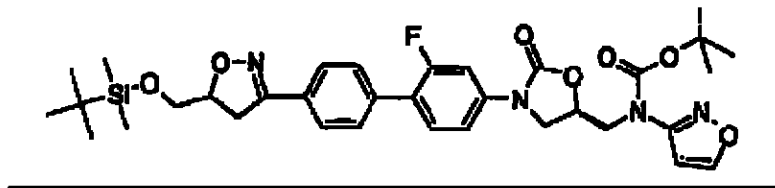
A una solución de N-[(((5S,5'RS)-3-{4'-5-{-(tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil] acetamida

(790 mg, 1.51 mM), en tetrahydrofurano (20 ml) se le adicionó 1.5 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahydrofurano. 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) δ : 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-butyl N-((5R, 5'RS)-3-{4'-15-((tert-butyl(dimethyl)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.



El tert-butyl éster del ácido N-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-isoxazol-3-ilcarbámico (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 púrpura resultante se calentó a 100 °C. En unos minutos, la solución se volvió carnalita y se adicionó una solución de 5-((tert-butyl(dimethyl)silil)oxi)metil)-3-[4-(trimetilestanil)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 sílica gel y

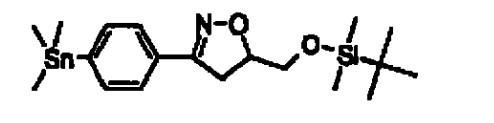
sometida a cromatografía eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexanos para producir el producto deseado (636 mg).

MS (APCI): 567 (M+1-100) para $C_{34}H_{43}FN_4O_7Si - C_5H_9O_2$ (grupo BOC)

NMR (DMSO- d_6) δ : 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:

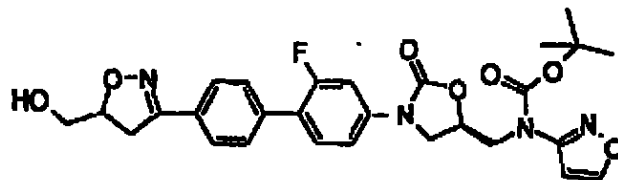
(5RS)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol



(5RS)-3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)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 hexametildiestaño (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- d_6) δ : 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.

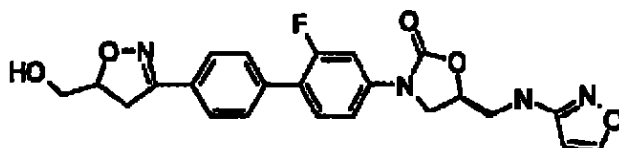


A una solución de tert-butil N-((5R,5'RS)-3-{4'-[5-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil N-(isoxazol-3-il) carbamato (620 mg, 0.93 mM) en tetrahidrofurano (10 ml) se le adicionó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano (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) δ : 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-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-[(isoxazol-3-ilamino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

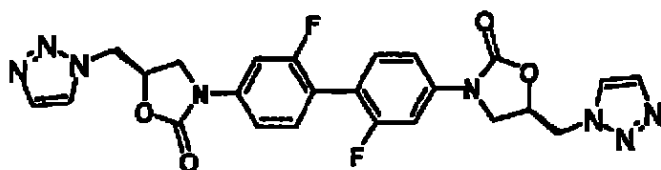


A una solución de *tert*-butil N-((5R,5'RS)-3-{2-fluoro-4'-[5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil N-(isoxazol-3-il)carbamato (474 mg, 0.86 mM) en diclorometano (10 ml) se le adicionó ácido trifluoroacético (5 mL) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente fue evaporado, y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica 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) δ : 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-oxazolidin-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-oxazolidin-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

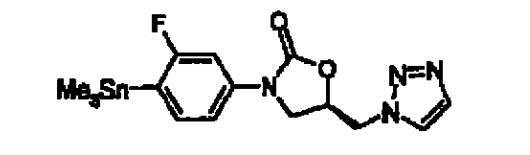
adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción agitada se mantuvo a 70°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción agitada fue tratada con fluoruro de potasio acuoso (10%, 20 ml) y luego se agitó durante 30 minutos; se trató con acetato 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 sílica gel (500 mg), y evaporada a presión reducida para dejar un sólido de corrida libre. El sólido fue aplicado en una columna de sílica 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 reversa 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-(trimetilestanil)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



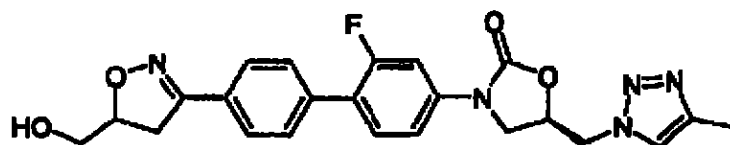
Una mezcla de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (5.39 g, 13.9 mmol) y hexametildiestaño (5g, 15.3 mmol) en dioxano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno fue tratada con

diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (487 mg, 0.69 mmol) y luego se agitó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Se adicionó sílica 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 sílica gel (100 g) y eluyó (gradiente de 1 % de metanol en diclorometano a 2.5% de metanol en diclorometano) para producir el producto deseado (4.545 g).

MS (ESP): 423, 425, 427 (MH⁺) para C₁₅H₁₉FN₄O₂Sn

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



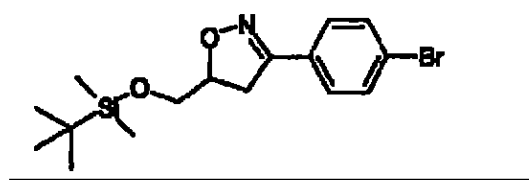
El (5R)-3-{4'-[5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il] -2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (283 mg, 0.5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5ml) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de fluoruro tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano (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 sílica (2 ml). Este fue luego sometido a cromatografía (10 g sílica 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 trietilamina (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 redisuelta 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 sílica gel (5 ml). Esta fue luego sometida a cromatografía de columna (50 g de sílica gel bond elut; 0% a 50% de acetato de etilo/hexanos) para rendir 5.405 g (84%) del compuesto deseado como cristales blancos.

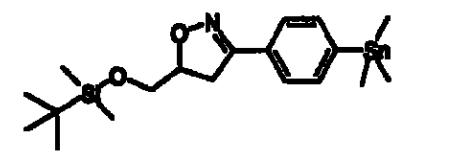
89

377

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-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol



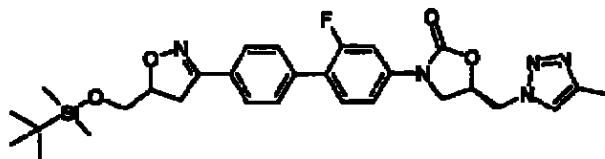
Se disolvió 3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol (5.403 g, 14.6 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se adicionó hexametildiestaño (5.26 g, 16 mmol) seguido de bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.512 g, 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 sílica gel (5 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. Esta fue luego sometida a cromatografía de columna (50 g de sílica 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) δ: 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).

324
312

(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

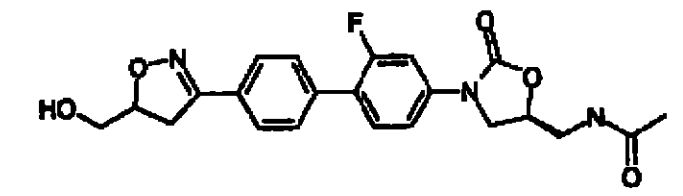


El 5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidro isoxazol (436 mg, 0.96 mol), (5R)-3-[3-fluoro-4-yodofenil]-5-[4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (386 mg, 0.96 mmol) y 2-trifluorofosfina (22 mg, 0.096 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó el aducto tris(dibencilidineaetona)dipaladio (0) cloroformo (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-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (436 mg, 0.96 mol), 2-trifluorofosfina (22 mg, 0.096 mmol) y aducto de tris(dibencilidineaetona)dipaladio (0) cloroformo (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 acetato de etilo/hexanos) para rendir 283 mg (52%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 566.39 para C₂₉H₃₈FN₅O₄Si

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-(((5S)-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



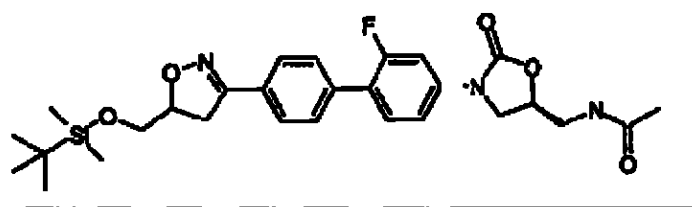
El N-(((5S)-3-{4'-[5-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxil)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il} - 2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida (164 mg, 0.3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de fluoruro tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (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 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) δ: 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]oxil)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}-2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil] acetamida

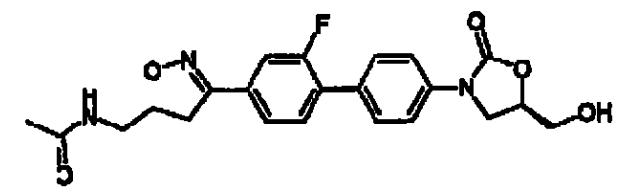


El 5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (427 mg, 0.94 mmol), N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (355 mg, 0.96 mmol) y 2-trifluorofosfina (22 mg, 0.094 mmol) fueron disueltos en 1,4-dioxano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó el aducto de tris(dibencilidineaetona)dipaladio (0) cloroformo (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-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (427 mg, 0.94 mol), 2-triflurilfosfina (22 mg, 0.094 mmol) y aducto de tris(dibencilidineaetona)dipaladio (0) cloroformo (49 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 acetato de etilo/hexanos) para rendir 170 mg (33%) del compuesto deseado.

MS (ESP+): (M+H)⁺ 542.42 para C₂₈H₃₆FN₅O₅Si

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



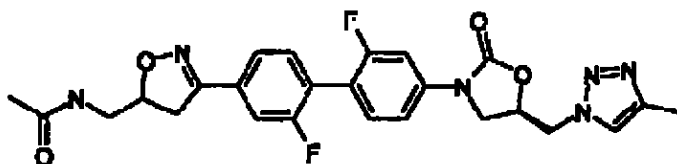
El N-[(3-[3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]acetamida (600 mg, 1.5 mmol), (5S)-5-(hidroximetil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (319 mg, 1.0 mmol) y 2-trifluoroforina (23 mg, 0.1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón. Se adicionó el aducto de tris(dibencildiniacetona)dipaladio (0) cloroformo (52 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 90 °C. Se adicionó sílica gel (0.5 g) y la mezcla se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía (10 g sílica 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 reversa usando un gradiente de 20% acetonitrilo/agua 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-
il)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-
il)metil]acetamida**

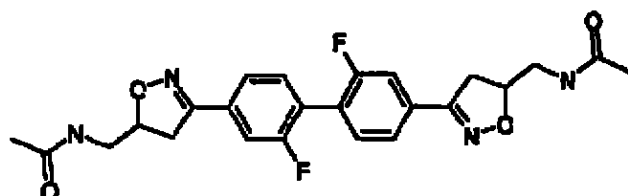


Rendimiento = 51 mg.

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-
dihidroisoxazol-5-il]-1,1'-bifenil-4-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-
il)metil]acetamida**



Rendimiento = 10 mg.

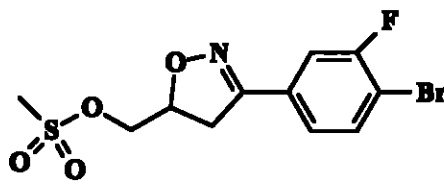
MS (APCI): (M+H)⁺ 471.2 para C₂₄H₂₄F₂N₄O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.83 (s, 6H); 3.17(dd, 2H); 3.29 (t, 4H); 3.50 (dd, 2H); 4.80 (m, 2H); 7.55 a 7.65 (m, 6H); 8.16 (t, 2H).

Los intermediarios para estos compuestos fueron preparados como sigue:

95 326
317

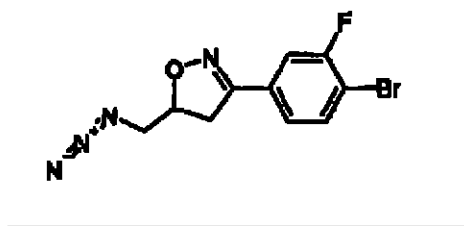
[3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metano sulfonato



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 calentara a temperatura ambiente. Se adicionó agua (100 ml) 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 del 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

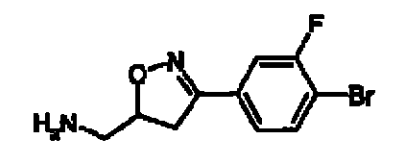
con xileno (20 ml). El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y luego concentrada *in vacuo* para rendir 8.046 g del compuesto deseado.

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

NMR (CDCl₃) δ: 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) δ: 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

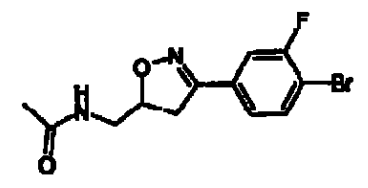


Se disolvió 5-(azidometil)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol (8.046 g, 26.9 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (40 ml) y agua (4 ml). Se adicionó trifenilfosfina (8.48 g, 32.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla de reacción fue luego vertida 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

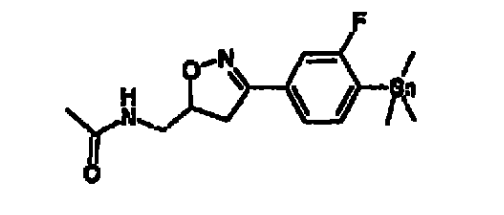


Se disolvió [3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilamina (1.583 g, 5.8 mmol) en una mezcla de piridina (4.7 ml, 58 mmol) y diclorometano (50 ml). Se adicionó anhídrido acético (2.74 ml, 29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas en una atmósfera de 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 sílica gel (1 g). Esta se sometió a cromatografía de columna (sílica 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-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)acetamida



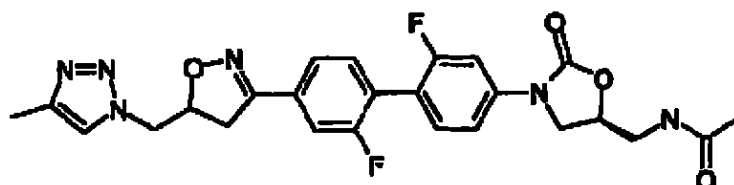
Se disolvió N-[3-(bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]acetamida (1.303 g, 4.13 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se añadió hexametildiestaño (1.49 g, 4.55 mmol) seguido por bis(trifenilfosfina)paladio

(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) δ: 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-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-[3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]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-yl]metil]acetamida (254 mg, 0.67 mmol) y 2-trifurilfosfina (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 el aducto tris(dibencilidinaetona)dipaladio (0) cloroformo (35 mg, 0.033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 90°C en una atmósfera de argón.

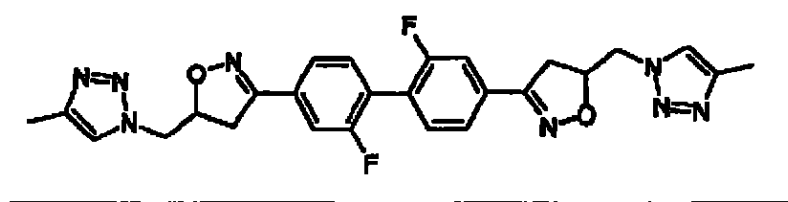
Esta mezcla de reacción fue sometida a cromatografía de columna (20 g silica gel bond elut; 0 a 50% de metanol/diclorometano) para rendir 19 mg (5%) del compuesto deseado.

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-[[metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-[[1,1'-bifenil-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-[[[metil]-4-metil-1H-1,2,3 triazol



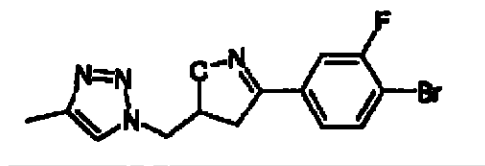
Rendimiento = 49 mg

MS (ESP+): (M+H)⁺ 519.32 para C₂₆H₂₄FN₆O₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 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

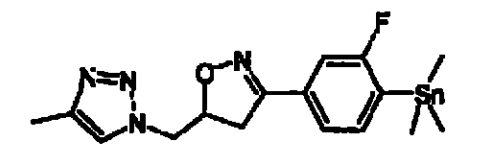


Se disolvió [3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metilamina (0.856 g, 3.1 mmol) en una mezcla de diisopropiletilamina (2.18 ml, 12.5 mmol) y metanol seco (10 ml). Se adicionó N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonilhidrazida (1.16 g, 3.1 mmol) y la mezcla de reacción se 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) δ: 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).

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



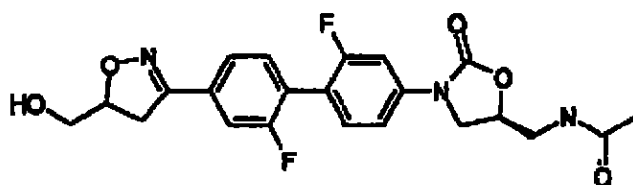
Se disolvió 1-([3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol (1.33 g, 3.9 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se añadió hexametildiestaño

(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 bajo 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-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 (416 mg, 0.74 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de fluoruro tetrabutamonio 1M en tetrahidrofurano (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

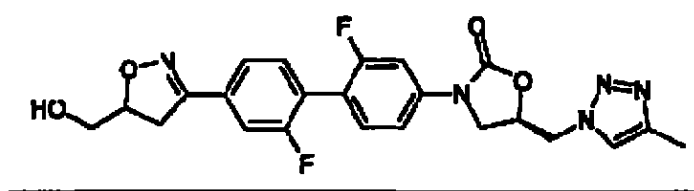
diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo* sobre sílica (2 ml). Esta fue purificada por cromatografía (20 g sílica gel bond elut; 0 a 6% de metanol/diclorometano) para rendir 125 mg (38%) del compuesto deseado.

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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

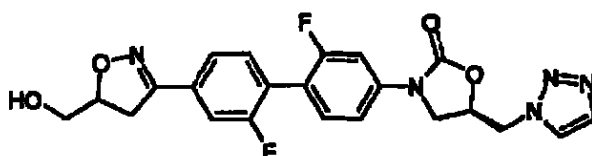


Rendimiento = 29 mg (7%)

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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

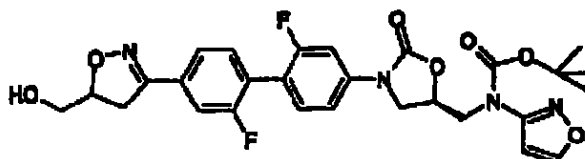


Rendimiento = 137 mg (48%)

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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

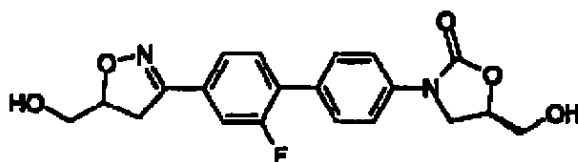


Rendimiento = 186 mg (67%)

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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, 1H); 7.55 a 7.58 (m, 2H); 7.59 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

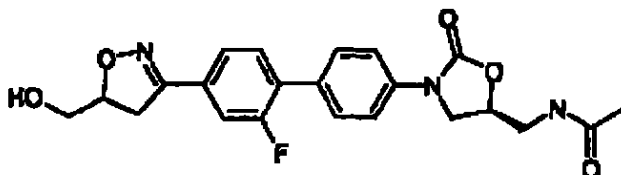


Rendimiento = 76 mg (23%)

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-yl)-1,1'-bifenil-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)metil)acetamida

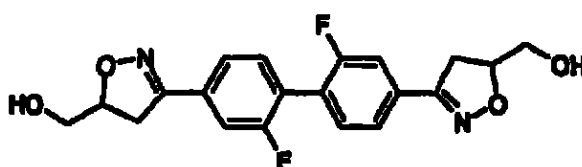


Rendimiento = 149 mg (61%)

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)metil)metanol



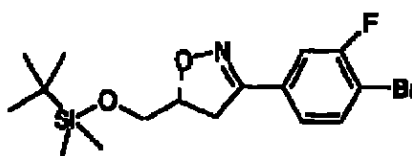
Rendimiento = 45 mg (60%)

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

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-metanol (7.518 g, 27.4 mmol) en una mezcla de trietilamina (4.59 ml, 33.0 mmol) y 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, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada *in vacuo* para producir 9.263 g (87%) de compuesto deseado como un aceite incoloro.

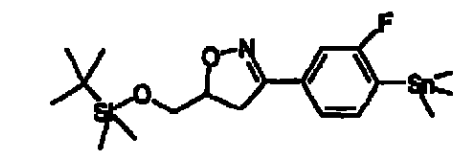
106

326
325

MS (ESP+): (M+H)⁺ 388 & 390 para C₁₈H₂₃BrFNO₂Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol

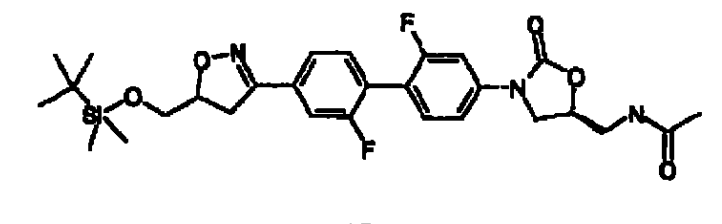


Se disolvió 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol (5.403 g, 14.6 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml). La solución fue colocada bajo una atmósfera de argón. Se adicionó hexametildiestaño (5.26 g, 16 mmol) seguido de bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.512 g, 0.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 90 minutos bajo 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-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



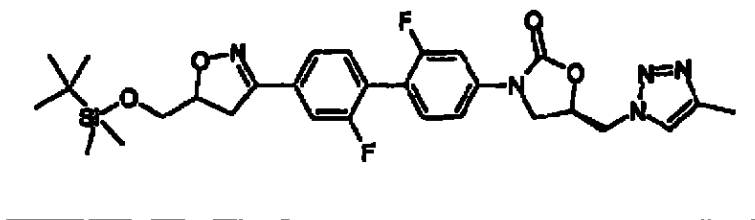
El N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (378 mg, 1.0 mmol) y yoduro de cobre (I) (39 mg, 0.2 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona seca (2 ml) y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de argón. Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0.05 mmol) seguida de una solución de 5-([tert-butyl(dimetil)silil]oxi)metil)-3[3-fluoro-4-(trimetilestanil)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 acetato de etilo fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada 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-d₆) δ: 0.06 (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 intermedios se prepararon mediante un proceso similar al del Ejemplo intermedio 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



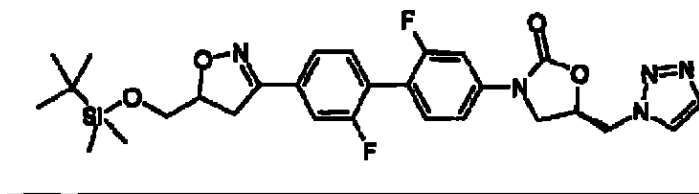
Rendimiento = 512 mg (88%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 584.42 para C₂₉H₃₅F₂N₅O₄Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 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

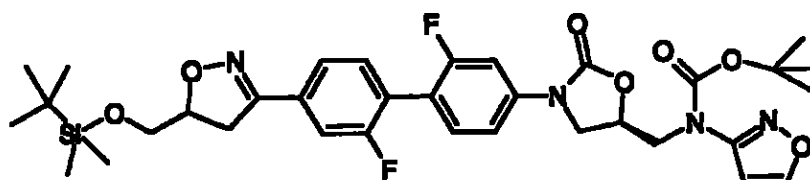


Rendimiento = 355 mg (62%)

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

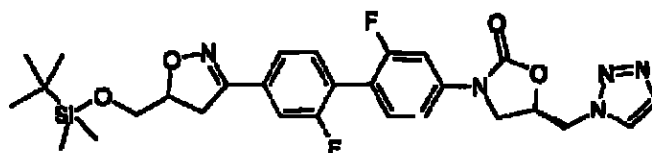


Rendimiento = 333 mg (49%)

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

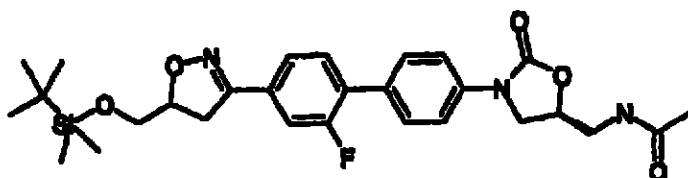


Rendimiento = 422 mg (84%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 501.36 para C₂₆H₃₃FN₂O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 3.23 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.71 (dd, 2H); 3.78 (dd, 1H); 3.91 (q, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 5.26 (br s, 1H); 7.56 a 7.70 (m, 5H); 7.73 (d, 2H).

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

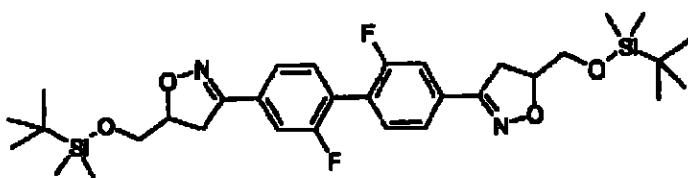


Rendimiento = 310 mg (57%)

MS (ESP+): (M+H)⁺ 501.36 para C₂₆H₃₆FN₃O₅Si

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.06 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.86 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.45 a 3.51 (m, 3H); 3.71 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.82 (q, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.56 a 7.71 (m, 7H); 8.28 (t, 1H).

3-[4'-[5-[(tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2,2'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il]-5-[tert-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,5-dihidroisoxazol

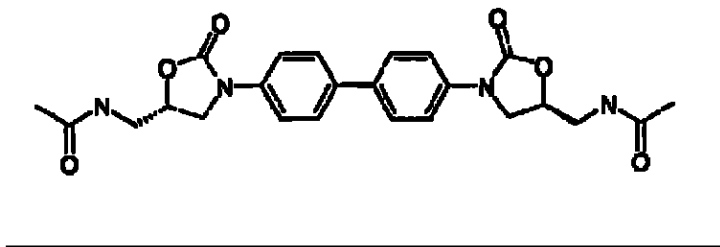


Rendimiento = 128 mg

MS (ESP+): (M+H)⁺ 617.48 para C₃₂H₄₈F₂N₂O₄Si₂

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.06 (s, 6H); 0.08 (s, 6H); 0.85 (s, 18H); 3.24 (dd, 2H); 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**

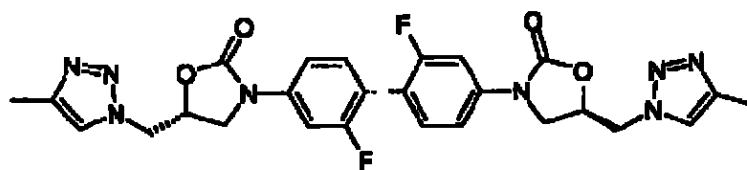


Se pesaron en un frasco y se desgasificaron: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)acetamida (0.36 g, 1 mM), N-(((5S)-3-[4-yodofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)acetamida (0.40 g, 1.2 mM), tris(dibencilidineaetona)dipaladio (0) (0.037 g, 0.040 mM), y tri-2-furilfosfina (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 caramelita que migró al relleno. Luego se adicionó agua a la solución produciendo un sólido caramelito 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 C₂₄H₂₈N₄O₈

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



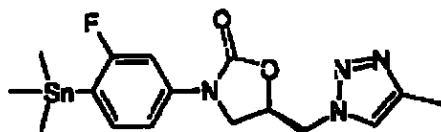
Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 26, pero partiendo de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.40 g, 1.00 mM) y (5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.53 g, 1.20 mM), se produjo el compuesto del título como un sólido café (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-(trimetilestanil)fenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

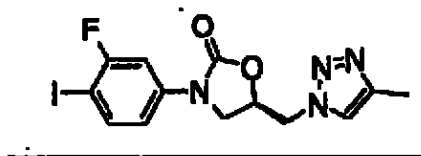


Se pesaron en un frasco y se desgasificaron: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (5.12 g, 12.7 mM) y bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (0.45 g, 0.05 mM). Se adicionó dioxano (50 ml) seguido de hexametildiestaño (5.00g, 15.3 mM), y la reacción 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 $C_{18}H_{21}FN_4O_2Sn$

NMR (DMSO- d_6) δ : 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



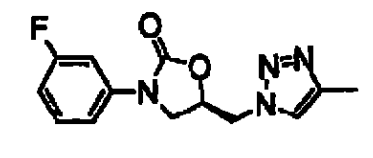
Se adicionó trifluoroacetato de plata (0.52 g, 2.35 mM) a una solución de (5R)-3-[3-fluorofenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.50 g, 1.81 mM) en diclorometano (15 ml). Se adicionó yodo (0.55 g, 2.17 mM) durante 1.5 horas, y la mezcla de reacción se agitó durante la 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 0.31 g del producto del título.

MS (ESP): 403 (M+1) para $C_{13}H_{12}FN_4O_2$

NMR (DMSO- d_6) δ : 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-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

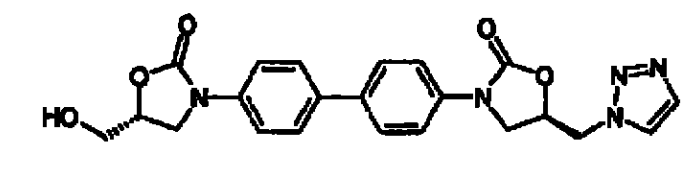


Se adicionó N,N-diisopropiletilamina (3.20 mL, 18.35 mM) a una solución de (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluorofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.77 g, 3.57 mM; ver Dong Pharmaceuticals WO 0194342) en metanol anhidro (25 mL). La solución fue enfriada a 0°C y se adicionó N'-[2,2-dicloro-1-metiletilideno]-4-metilbencenosulfonohidrazida (1.28 g, 4.58 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue luego concentrada en vacío y se sometió a cromatografía sobre silica 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) δ : 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



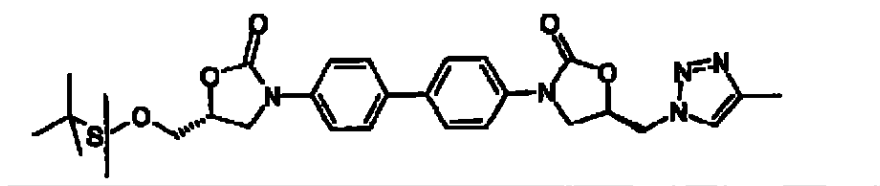
Se pesaron en un frasco y se desgasificaron: (5R)-3-(4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.39 g, 1.00 mM), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (0.037 g, 0.040 mM) y tri-2-furilfosfina (0.0199, 0.080 mM). Se adicionó 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y el frasco fue desgasificado. Se adicionó (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3[4-(trimetilestanil)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 sometió 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 reversa (acetonitrilo-agua- ácido trifluoroacético al 1%). El grupo protector *tert*-butildimetilsilil fue removido espontáneamente durante la purificación de fase reversa para producir el producto directamente como un sólido amarillo claro (0.98 g).

MS (APCI Negativa): 436 (MH⁺) para C₂₂H₂₁N₅O₅

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-(trimetilestanil)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 antes del ejemplo 1.

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

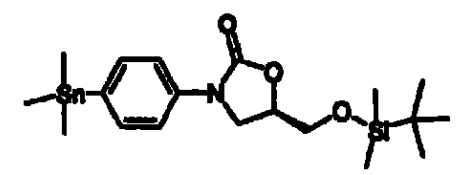


Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 28, pero partiendo de (5R)-3-(4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.34 g, 1.00 mM) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.016g)

NMR (DMSO- d_6) δ : 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-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona



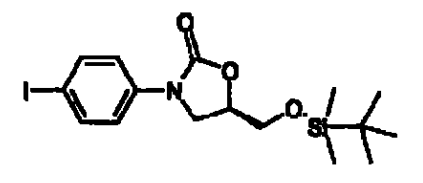
Usando el procedimiento descrito para el (5R)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (anterior), pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (2.45 g, 5.66 mM) produjo el compuesto del

título como un sólido blanco después de cromatografía, usando hexanos, y 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) δ : 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).

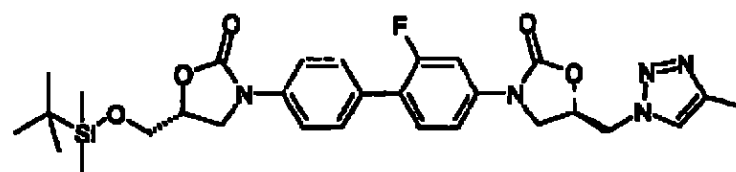
(5R)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona



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-butildimetilsilil 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) δ : 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).

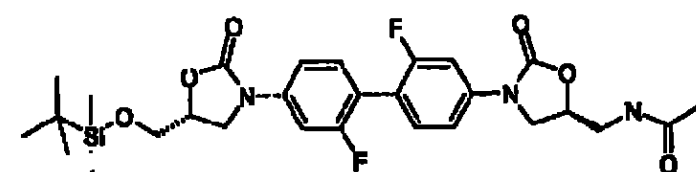
Ejemplo 30: (5R)-5-((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3[2'-fluoro-4'-((5R)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-ona



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-(trimetilestanil)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) δ : 0.00 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 2.17 (s, 3H); 3.82-3.87 (m, 2H); 4.11-4.23 (m, 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 (d, 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'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida



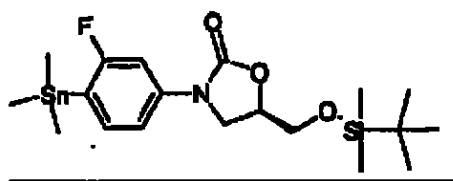
Usando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 28, pero partiendo de N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil]acetamida (0.38g, 1.00 mM) y adicionando (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-

349

NMR (DMSO-d₆) δ: 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]ossi)metil)-3-[3-fluoro-4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

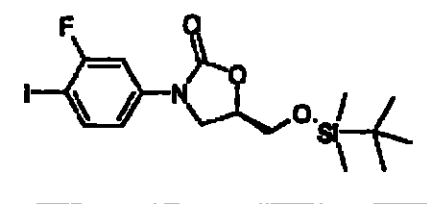


Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito para (5R)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona, pero partiendo de (5R)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (1.97 g, 4.37 mM) produjo el compuesto del título como un sólido blanco después de cromatografía, usando hexanos y luego 20% de acetato de etilo/hexanos (1.75 g).

MS (ESP): 489 (MH⁺) para C₁₉H₃₂FNO₃SiSn

NMR (DMSO- d_6) δ : 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]oksi)metil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

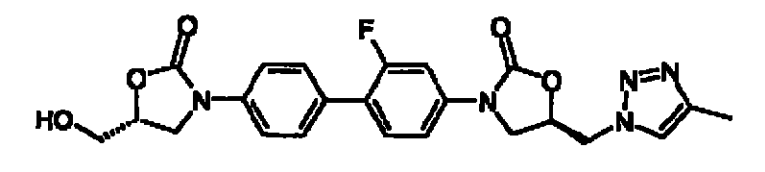


Usando esencialmente el mismo procedimiento como para (5R)-5-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxymethyl)-3-(4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (anterior), pero partiendo de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (2.0 g, 1.0 mM) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo claro después de cromatografía, usando 50% de acetato de etilo/hexanos (1.94 g).

MS (ESP): 452 (MH⁺) para C₁₆H₂₃FINO₃Si

NMR (DMSO-d₆) 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)silyl)oxymethyl)-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 (0.016 g, 0.030 mM) en tetrahidrofurano (0.5 ml) y se adicionó una solución de tetrabutilamoniofluoruro 1N en tetrahidrofurano

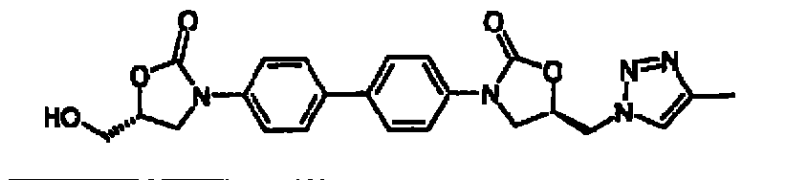
(0.03 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora.

La suspensión turbia se concentró como un residuo blanco.

MS (APCI Negativa): 468 (MH⁺) para C₂₃H₂₂FN₅O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 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); 7.94 (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-oxazodilin-2-ona

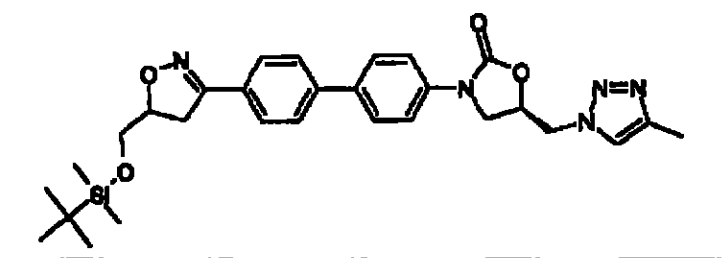


Usando esencialmente el mismo procedimiento como se describió para el ejemplo 32, pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4'-((5R)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-oxazodilin-2-ona (0.025 g, 0.043 mM) produjo el compuesto del título como un residuo blanco.

MS (ESP): 448 (MH⁺) para C₂₃H₂₃N₅O₅

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.26 (s, 3H); 3.59-3.68 (dq, 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-oxazodilin-2-ona



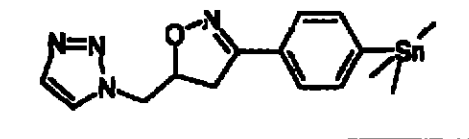
Se disolvieron: [5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (0.70 g. 1.6 mmol), (5R)-3-(4-yodofenil)-5-[(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.5 g, 1.29 mmol), tri-2-furilfosfina (0.06 g, 0.26 mmol) y tris(dibencildeneacetona)paladio (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(dibencilidenacetona)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 sólido 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

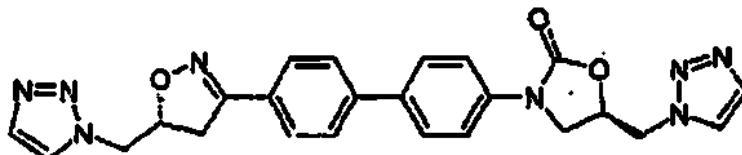


Se disolvieron 1-(3-[4-bromofenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol (3.7 g, 12.1 mmol) y trans-dicloro(bis(trifenilfosfina) paladio (II) en 1,4-dioxano (50 ml) y la solución se desgasificó tres veces. Se añadió hexametildiestaño (5g, 15.3 mmol) y la solución se desgasificó. La solución se agitó y calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción negra se filtro 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): 393.06 (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-(trimetilestanil)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

358
346

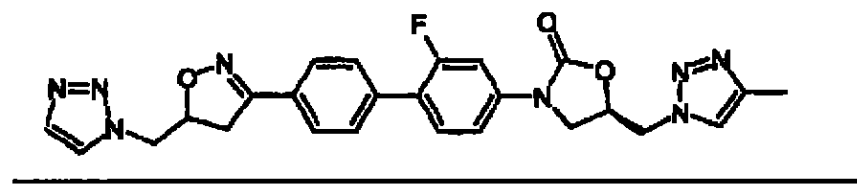
124

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 C₂₄H₂₂N₆O₃

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-ilmetil)-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



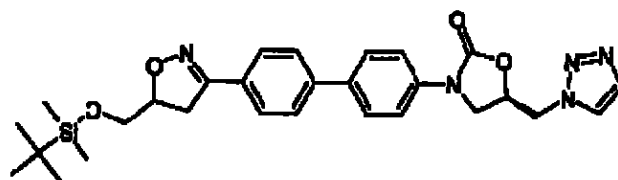
Se disolvieron: 1-({3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metil)-1H-1,2,3-triazol (0.33 g, 0.84 mmol), (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.27 g, 0.69 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.033 g, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó 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 C₂₅H₂₃FN₃O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 3.63 (dd, 1H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.67 (m, 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-il-metil)-1,3-oxazolidin-2-ona

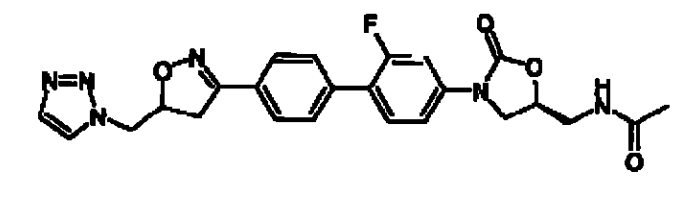


Se disolvieron: 5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (0.5 g, 1.1 mmol), (5R)-3-(4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0.49 g, 1.32 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.051 g, 0.222 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó tres 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 C₂₈H₃₅N₅O₄Si

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.06 (d, 6H); 0.83 (s, 9H); 3.22 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.73 (dd, 2H); 4.80 (superposición 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-ylmetil)]-4,5-dihidroisoxazol-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)metil]acetamida

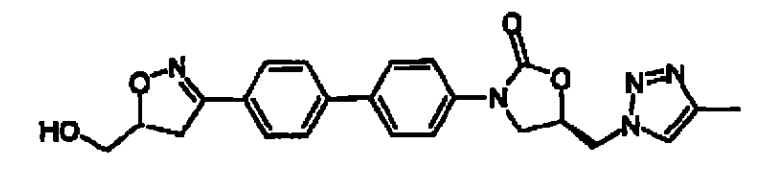


Se disolvieron: 1-([3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)-metil-1H-1,2,3-triazol (0.62 g, 1.58 mmol), N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metil] acetamida (0.5 g, 1.32 mmol) y tri-2-furilfosfina (0.08 g, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se desgasificó tres veces. Se añadió tris(dibencilidenacetona)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) δ: 1.85 (s, 3H); 3.36 (superposición 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

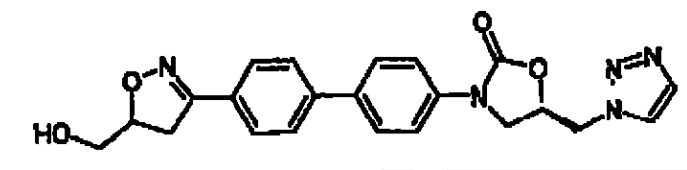


Se disolvió (5R)-3-{4'-[5-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.2 g, 0.37 mmol) en THF (5 ml) a 25 °C. Se adicionó tetrabutilamoniofluoruro.3H₂O (0.11 g, 0.40 mmol) como un sólido y la reacción 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 50 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas *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 (superposición 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



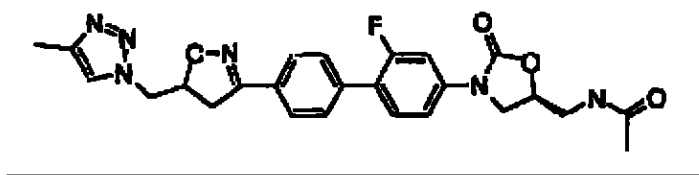
Se disolvió (5R)-3-{4'-[5-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,1'-bifenil-4-il}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.24

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 50 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas *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(dibencilidinaetona)dipaladio (0) (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-(trimetilestanil)fenil]-4,5-

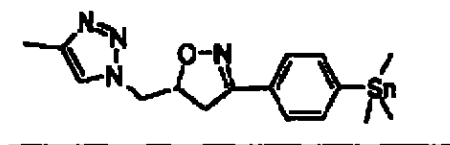
dihidroisoxazol-5-il}metil)-1H-1,2,3-triazol (486 mg, 1.20 mM) (y la solución se desgasificó de nuevo). La solución fue calentada a 90 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se adicionó agua al filtrado para precipitar el producto crudo. El material crudo fue purificado por cromatografía en fase reversa usando una columna de fase fenilo enlazada a éter 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 trifluoroacético. La fase orgánica 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 C₂₅H₂₅FN₃O₄

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 3.30 (dd, 1H); 3.43-3.45 (m superposición 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, 1H); 8.26 (t, 1H).

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

4-metil-1-({3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metil)-1H-1,2,3-triazol



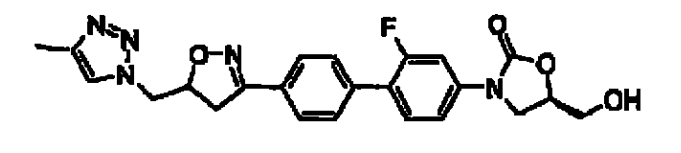
Se disolvió 1-[[3-(4-bromo-fenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]metil]-4-metil-1H-[1,2,3]triazol (1.78 g, 5.55 mM), en 1,4-dioxano (20 ml). Se adicionó bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (195 mg, 0.28 mM) y la solución fue

desgasificada. Se adicionó hexametildiestaño (2.00 mg, 6.10 mM) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción fue adsorbida sobre silica gel y cromatografiada con acetato de etilo/hexanos al 50% para producir 1.83 g del producto deseado.

MS (APCI): 405, 406, 407 (M+1) para $C_{18}H_{22}N_4OSn$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.28 (s, 9H); 2.21 (s, 3H); 3.23 (dd, 1H); 3.56 (dd, 1H); 4.54-4.57 (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



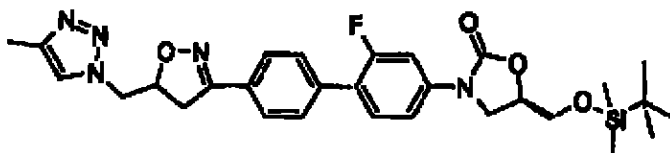
Se disolvió (5R,5'RS)-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-3-(2-fluoro-4'-{5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (90 mg, 0.16 mM) en tetrahidrofurano (5 ml) y se adicionó una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0.2 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 reversa 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 orgánica 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 (superposición 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

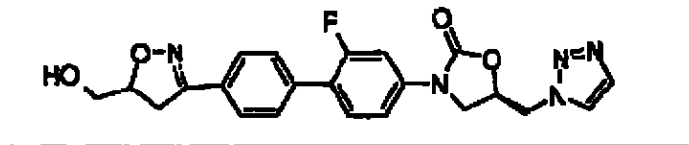


Se usó el procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de (5R)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (180 mg, 0.40 mM) y 4-metil-1-([3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-1H-1,2,3-triazol (194 mg, 0.48 mM). La mezcla de reacción se 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): 586 (M+1) para $C_{29}H_{36}FN_5O_4Si$

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.03 (s, 6H); 0.75 (s, 9H); 2.17 (s, 3H); 3.24 (superposición con solvente, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.70-3.86 (superposición 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

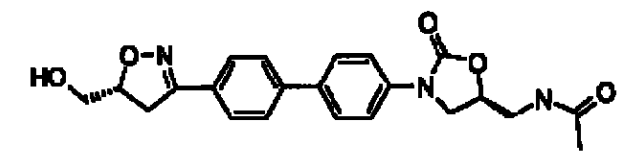


Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 41, pero partiendo de (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (412 mg, 1.06 mM) y 5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil}-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol (579 mg, 1.27 mM) produjo el producto como un silil éter. La purificación mediante cromatografía de fase reversa usando agua con 0.1% de ácido trifluoroacético/acetonitrilo con 0.1% de ácido trifluoroacético como fase móvil removió concomitantemente el grupo silil protector para producir 84 mg del producto del título.

MS (APCI): 438 (M+1) para C₂₂H₂₀FN₅O₄

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.24 (dd, 1H); 3.45 (dd, 1H); 3.49-3.59 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 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 (superposición m, 4H); 7.76-7.79 (superposición 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



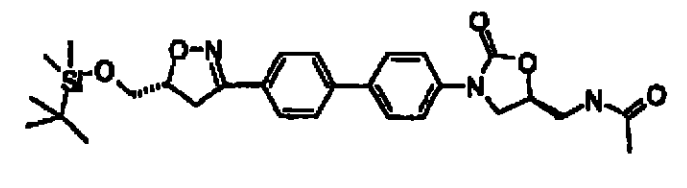
Se adicionó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 0.69 ml, 0.69 mM) a una solución de N-(((5S)-3-(4'-((5R)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]acetamida (300 mg, 0.57 mM) en THF (5 ml). Después de aproximadamente 2 horas, se adicionó acetato de etilo y la suspensión resultante fue filtrada. La torta filtrada fue lavada con agua y acetato de etilo para producir 140 mg del producto del título.

MS (APCI): 410 (M+1) para $C_{22}H_{23}N_3O_4$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.84 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.41-3.49 (m, 3H); 3.50-3.53 (m, 2H); 3.79 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.70-4.77 (m, 2H); 5.00 (m, 1H); 7.64-7.78 (superposición 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

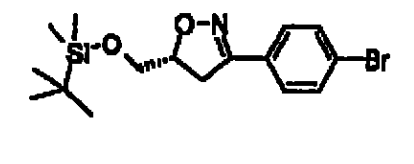


Se usó el procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il))metil acetamida (476 mg, 1.20 mM), y (5R)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4,5-dihidroisoxazol (370 mg, 1.00 mM), para producir el producto deseado después de 7 horas a 90°C. La purificación mediante cromatografía sobre sílica gel, usando 90% de acetato de etilo/hexanos produjo 398 mg del producto del título.

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

NMR (DMSO- d_6) 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 (superposición 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

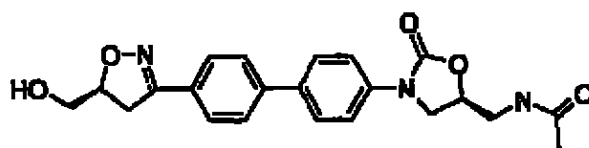


La preparación del (5R)-3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol a partir del (5R)-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol fue la misma mostrada en el ejemplo 6 para el racemato. El producto del título se obtuvo en un 99% de rendimiento. Los datos analíticos también fueron indistinguibles de los del racemato.

La mezcla racémica [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-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(29), 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



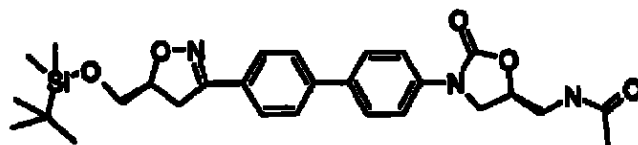
La preparación del compuesto del título fue análoga a la mostrada en el ejemplo 44, excepto que se usó N-(((5S)-3-(4'-((5S)-5-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamida (200 mg, 0.38 mM) como material de partida. El producto crudo fue recristalizado de N-metil-pirrolidinona y agua para producir 41 mg del compuesto del título.

MS (ESPI): 410 (M+1) para $C_{22}H_{23}N_3O_4$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.84 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.41-3.49 (m, 3H); 3.50-3.53 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.70-4.77 (m, 2H); 5.00 (br s, 1H); 7.64-7.78 (superposición m, 8H); 8.26 (t, 1H).

Los intermediarios de este compuesto se prepararon de la siguiente manera:

N-(((5S)-3-(4'-((5S)-5-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl)-1,1'-bifenil-4-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamida



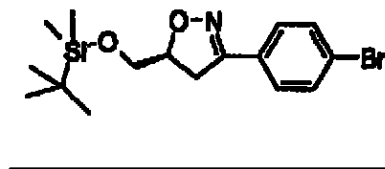
El procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(trimetilestanil)fenil)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)acetamida (476 mg, 1.20 mM), y (5S)-3-(4-bromofenil)-5-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-4,5-dihidroisoxazol

(370 mg, 1.00 mM) para producir el producto deseado después de 20 horas a 90°C. La purificación mediante cromatografía sobre sílica gel, usando 90% de acetato de etilo/hexanos produjo 284 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); 3.26 (dd, 1H); 3.40-3.47 (m, 3H); 3.70-3.81 (superposición 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-dihidroisoxazol



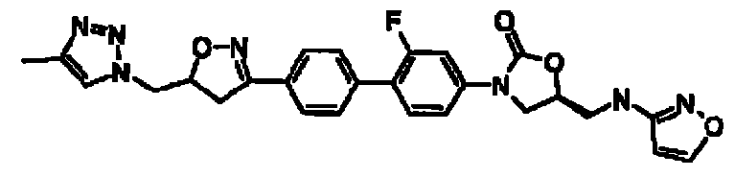
La preparación del (5S)-3-(4-bromofenil)-5-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4,5-dihidroisoxazol a partir del (5S)-[3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol fue la misma mostrada en el ejemplo 6 para el racemato. El producto del título se obtuvo en un 97% de rendimiento. Los datos analíticos también fueron indistinguibles de los del racemato.

La mezcla racémica [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol se separó usando una columna Chiracel OJ (500 mm x 50 mm, 10μ) 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. [α_D] = +103.8.

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(29), 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



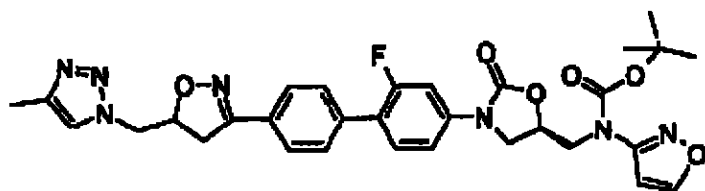
A una solución de *tert*-butil N-[(5R)-3-(2-fluoro-4'-(5-[4-metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil N-(isoxazol-3-il) carbamato (41 mg, 0.067 mM) en diclorometano (1 ml) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.5 ml). Después de 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-d₆) δ: 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-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**

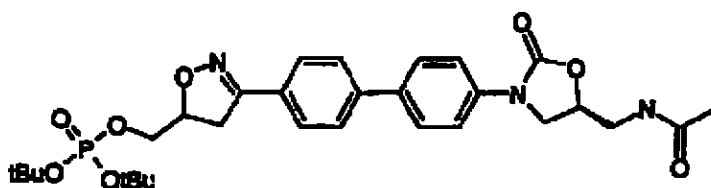


El procedimiento del ejemplo 41, pero partiendo de 4-metil-1-({3-[4-(trimetilestanil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol (729 mg, 1.80 mM) y se usó tert-butil éster de ácido *N*-(5R)-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-*N*-isoxazol-3-ilo carbámico (755 mg, 1.50 mM). Se obtuvo un total de 269 mg del producto del título después de purificación mediante cromatografía de fase reversa usando una columna de fase fenilo enlazado a éter 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 trifluoroacético. 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 C₃₁H₃₂FN₇O₆

NMR (DMSO-d₆) δ : 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 (superposición 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



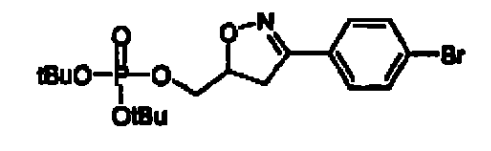
Se disolvieron: [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil] di-*tert*-butil fosfato (0.25 g, 0.66 mmol), N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il))metil acetamida (0.25 g, 0.66 mol), tri-2-furilfosfina (0.026 g, 0.11 mM) y tris(dibencilidineaetona)paladio (O) (0.05 g, 0.55 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 vacuo* y se purificó mediante cromatografía flash sílica 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 (MH⁺) para C₃₀H₄₀N₃O₈P

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 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



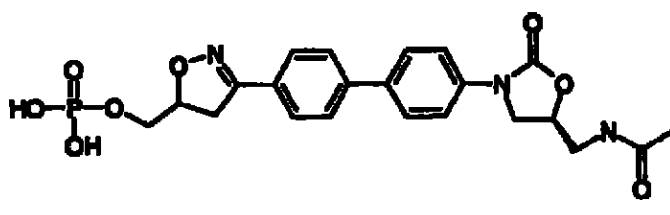
Se disolvió [3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (2.5 g, 9.8 mmol) en diclorometano (100 ml). A esta solución se le adicionó secuencialmente di-*tert*-butil-N,N-di-etilfosforoamidita (3.3 ml, 11.7 mmol) y

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 1.5h la reacción se calentó a temperatura ambiente; se adicionó una solución de bidulfito de sodio y la mezcla se agitó aproximadamente 5 min. 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 silica 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) δ: 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] dihidrógeno fosfato

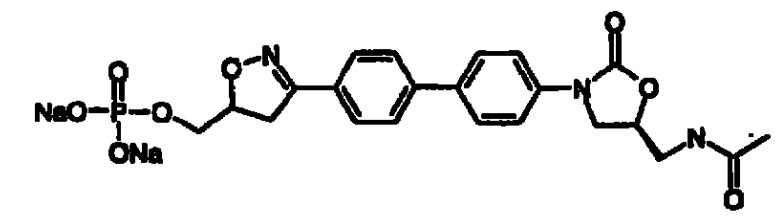


Se disolvió [3-4'-{(5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil] di-tert-butil fosfato (95 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.1 ml). La solución se agitó durante 1h a temperatura ambiente, luego se concentró *in 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 C₂₂H₂₄N₃O₈P

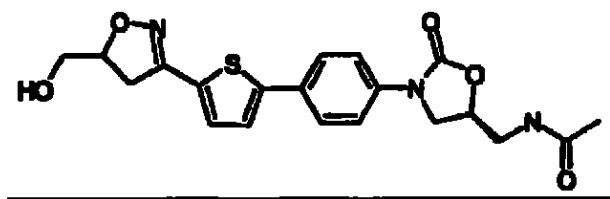
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.84 (s, 3H); 3.28 (dd, 1H); 3.44 (t, 2H); 3.54 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.94 (m, 2H); 4.18 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.91 (m, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.76 (m, 6H); 8.26 (t, 1H).

[3-4'-{(5S)-5-[(acetilamino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}-1,1'-bifenil-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil disodio 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] dihidrógeno fosfato (78 mg) se suspendió en agua (15 ml). El pH se ajustó lentamente de pH 3.5 a pH 7.5 usando 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-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (500 mg, 1.26 mM), [3-(5-bromotlen-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (330 mg, 1.26 mM),

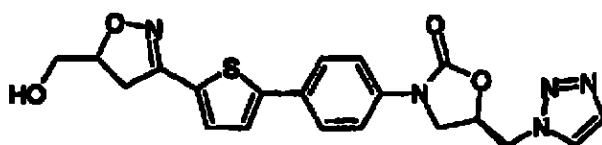
142
372
364

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo 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 C₂₀H₂₁N₃O₅S

NMR (DMSO-d₆) δ: 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]tien-2-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (214 mg, 0.58 mM), {[3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo 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

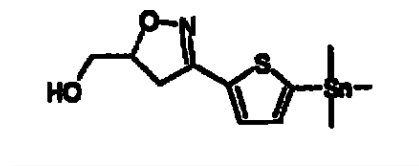
sobre silica gel eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (100 mg).

MS (APCI): 426 (M+1) para $C_{20}H_{19}N_5O_4S$

NMR (DMSO- d_6) δ : 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-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol

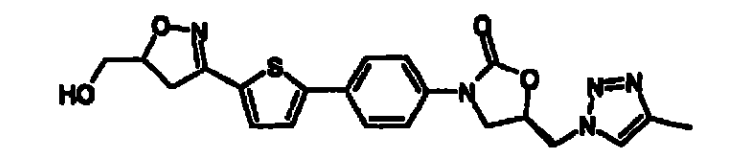


Se colocaron bajo nitrógeno: [3-(5-bromotien-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (3.7 mg, 14.10 mM) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (593 mg, 0.847 mmol). Se adicionó dioxano anhidro (50 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C. Se adicionó hexametildiestaño (5.00 g, 15.53 mM) y la solución 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) δ : 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

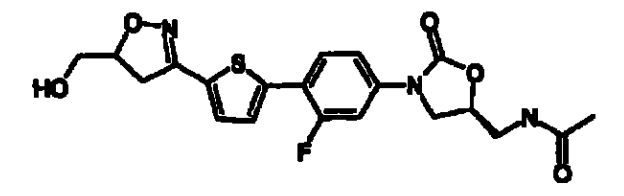


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (222 mg, 0.58 mM), {[3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (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) δ : 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]tien-2-il}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}acetamida

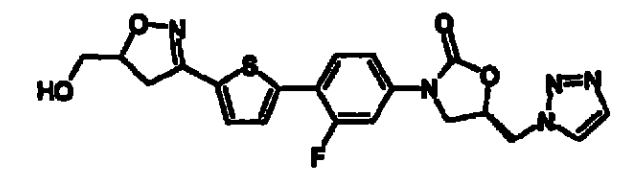


Se colocaron en un frasco: N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida (273 mg, 0.72 mM), {3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (250 mg, 0.72 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo aducto (75 mg, 0.072 mM) y tri-2-furilfosfina (34 mg, 0.145 mM). Los sólidos fueron desgaseificados 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 $C_{20}H_{20}N_3O_5SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.84 (s, 3H); 3.19-3.52 (m, 6H); 3.79 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.76 (m, 2H); 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]tlen-2-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



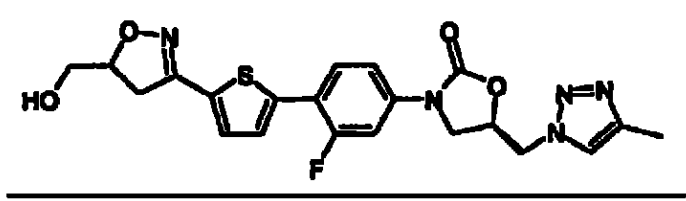
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (280 mg, 0.72 mM), {3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (250 mg, 0.72 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo aducto (75 mg, 0.072 mM) y tri-2-furilfosfina (34 mg, 0.145 mM). Los sólidos fueron desgaseificados 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 C₂₀H₁₈N₅O₄SF

NMR (DMSO-d₆) 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]tien-2-il)fenil]-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

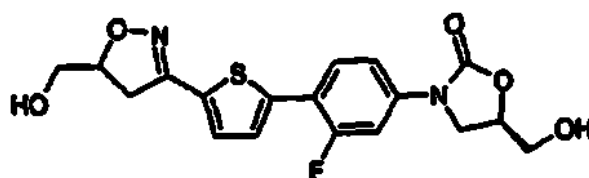


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (232 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) y 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- d_6) 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

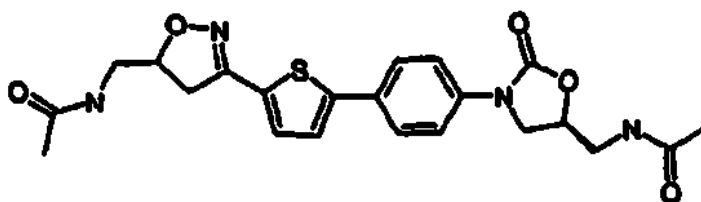


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (195 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestanil)ien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) -cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 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 $C_{18}H_{17}N_2O_5SF$

NMR (DMSO- d_6) δ : 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

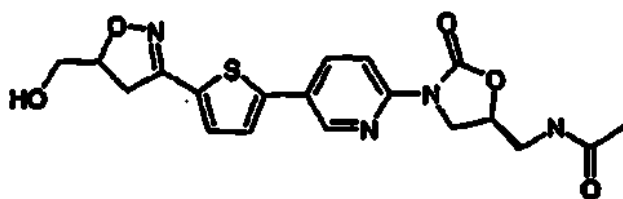


Se colocaron en un frasco: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)acetamida (500 mg, 1.26 mM), N-([3-(5-bromotien-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)acetamida (382 mg, 1.26 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) -cloroformo aducto (130 mg, 0.126 mM) y tri-2-furilfosfina (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): δ : 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

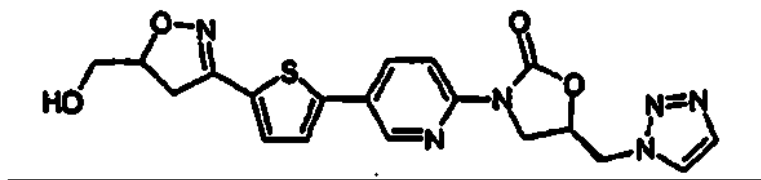


Se colocaron en un frasco: N-((5S)-3-(5-bromopirid-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]acetamida (181 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) -cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgaseificados 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) δ : 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



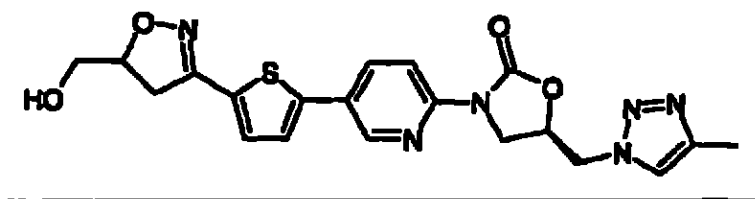
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (187 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) -cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgaseificados 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) δ : 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

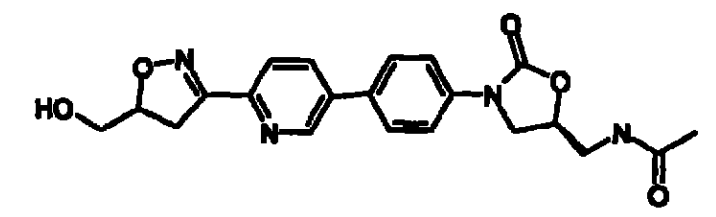


Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(5-bromopirid-2-il)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (195 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestanil)tien-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) -cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0.116 mM). Los sólidos fueron desgaseificados 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) δ : 2.22 (s, 3H); 3.19-3.52 (m, 4H); 4.02 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 4.78 (m, 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

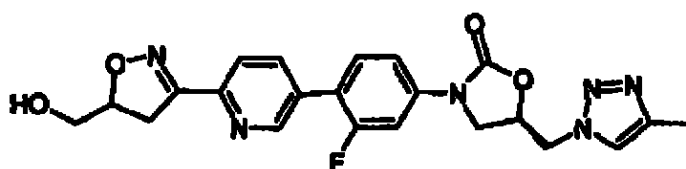


Se colocaron en un frasco: N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(trimetilestanil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)acetamida (300 mg, 0.76 mM), {3-[5-bromopiridin -2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (194 mg, 0.76 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) -cloroformo aducto (78 mg, 0.076 mM) y tri-2-furilfosfina (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) δ : 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



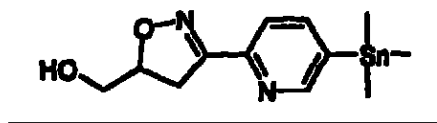
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona (236 mg, 0.58 mM), {3-[5-(trimetilestanil)piridin-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (200 mg, 0.58 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) –cloroformo aducto (60 mg, 0.058 mM) 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 C₂₂H₂₁N₆O₄F

NMR (DMSO-d₆) δ: 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-(trimetilestanil)pirid-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol

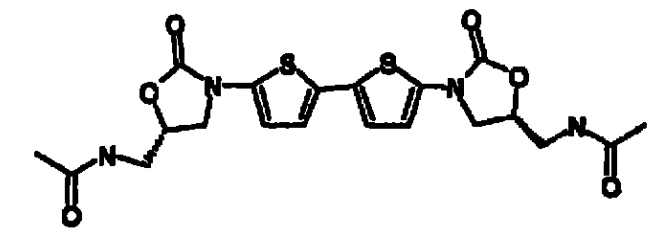


Se colocaron bajo nitrógeno: {3-[5-bromopirid-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (3.6 g, 14.0 mM) y bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro (982 mg, 1.4 mM). Se adicionó dioxano anhidro (50 ml) y la suspensión fue calentada a 90°C. Se adicionó hexametildiestaño (5.00 g, 15.4 mM) y la solución resultante 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 $C_{12}H_{18}N_2O_2Sn$

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-il)-2,2'-bitien-5-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil} acetamida



Se colocaron en un frasco: tert-butil N-acetil N-[[[(5S)-3-(5-yodotien-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]carnabato (233 mg, 0.50 mM), 4-(trimetilestanil)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 trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue evaporado, y el residuo fue re-evaporado con diclorometano para producir el producto deseado como un sólido (28 mg).

P.F.: 257-260°C.

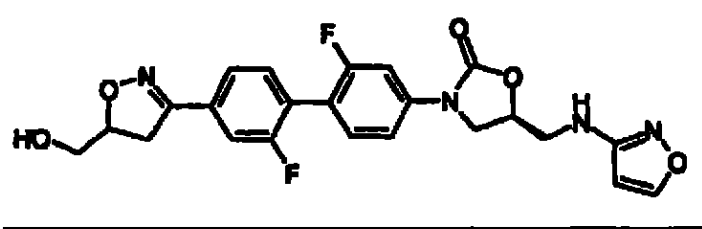
MS (APCI): 479 (M+1) para $C_{20}H_{22}N_4O_6$

NMR (DMSO- d_6) 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 [Riedl, 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) δ: 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 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 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

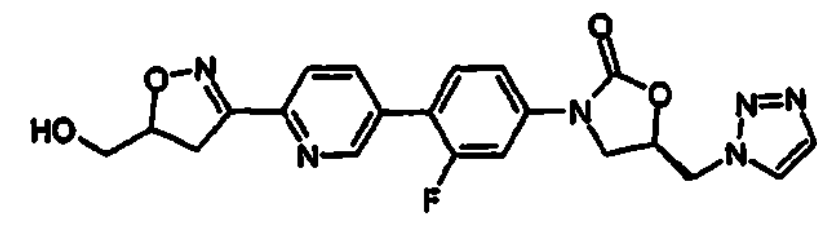
	Estearato de magnesio	10
(b)	<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph. Eur	179
	Croscarmelosa de sodio	12
	Polivinilpirrolidona	6
	Estearato de magnesio	3
(c)	<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph. Eur	229
	Croscarmelosa de sodio	12
	Polivinilpirrolidona	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) **Inyección III**
- | | |
|---------------------------|------------|
| Compuesto X | 5% p/v |
| Solución acuosa isotónica | hasta 100% |
- (i) **Inyección IV (e.g. infusión)**
- | | |
|---------------------------|------------|
| 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 acetato ftalato de celulosa.

Ejemplo 65: (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-(5-hidroxiometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



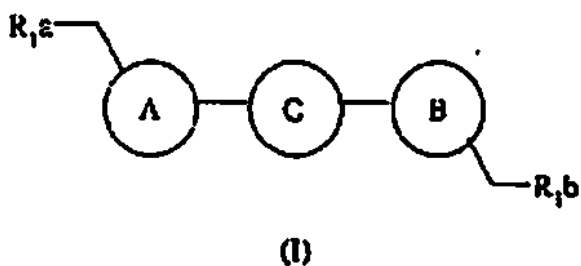
Se colocaron en un frasco: (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (342 mg, 0.88 mM), {3-[5-(trimetilestanil)piridin-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (300 mg, 0.88 mM), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo aducto (91 mg, 0.088 mM, 0.1 equiv.) 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 C₂₁H₁₉N₆O₄F

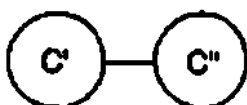
NMR (DMSO-d₆) δ: 3.42 – 3.54 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (brs, 1H); 5.20 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 – 8.07 (m 2H); 8.19 (s, 1H); 8.82 (brs, 1H).

REIVINDICACIONES

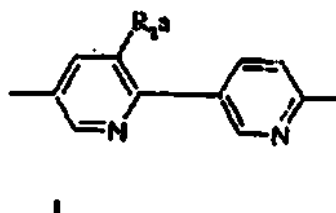
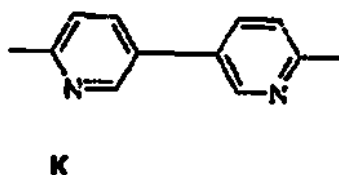
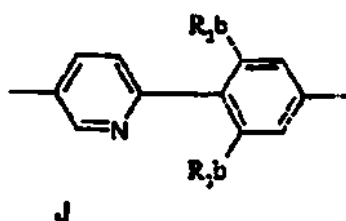
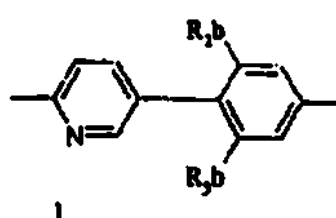
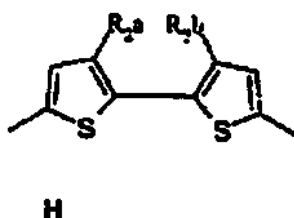
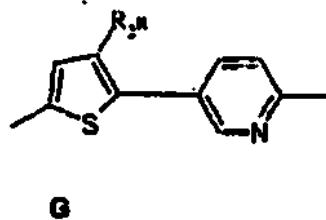
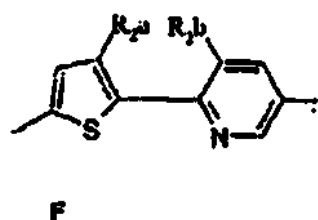
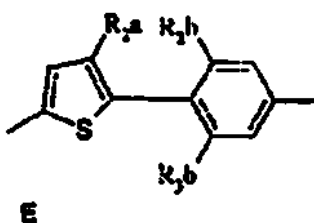
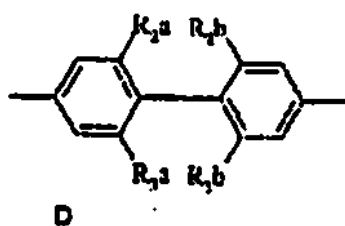
1. Un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster hidrolizable in-vivo de este,



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



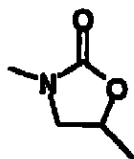
donde C' y C'' son independientemente anillos de arilo o heteroarilo de forma que el fragmento central C está representado por cualquiera de los grupos D a L siguientes:



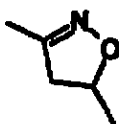
donde los grupos D a L pueden estar pegados a los anillos A y B en cualquier orientación;

en donde A y B son seleccionados independientemente de

i)



ii)

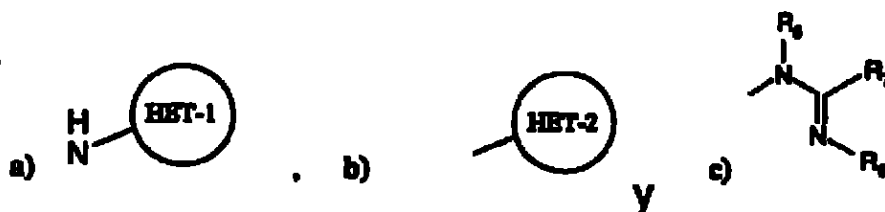


y

donde i) y/o ii) están enlazados como se muestra en (I) mediante la posición 3 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 flúor;

R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxilo, $-\text{OSi}(\text{tri-alquilo}(1-6\text{C}))$ (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 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), 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 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), 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);

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 el 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 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 un átomo de C apropiado, por 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 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), hidroxí, 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 más 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(R₁₄)(R₁₅), R₁₄ y R₁₅ 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.

R₉ y R₁₀ son Independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo(1-4C);

R₁₁ es alquilo(1-4C) o fenilo;

R₁₂ y R₁₃ 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(R₁₂)(R₁₃), R₁₂ y R₁₃ 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}-CH₂ o R_{1b}-CH₂ 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}-CH₂ o R_{1a}CH₂ 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; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos

flúor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, -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 flúor; R_{1a} y R_{1b} son independientemente seleccionados de hidroxí, -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 uno de A y B es 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 flúor; 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 flúor; 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 éster 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 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; R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno; cualquiera de R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno o ambos flúor; 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 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 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}, R_{2b}, R_{3a} y R_{3b} es flúor 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 flúor 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'-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 éster 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 o un éster 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 o un éster 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.

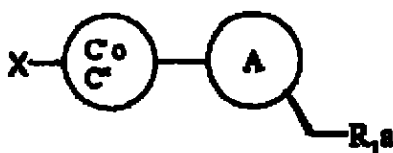
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o

una sal farmacéuticamente aceptable de este o un éster 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 la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un éster hidrolizable *in vivo*, cuyo proceso comprende alguno de los procesos (a) a (d):

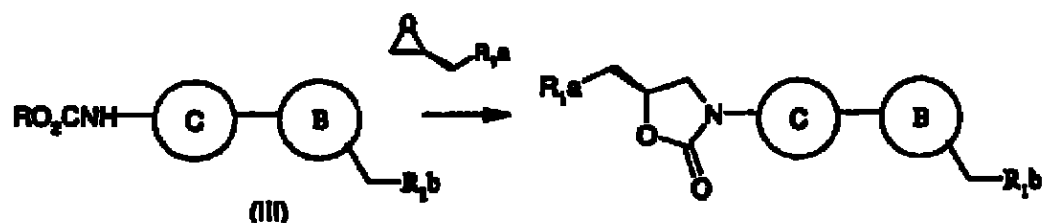
(a) modificando un sustituyente en, o introduciendo un sustituyente en otro compuesto de la invención mediante el uso de química estándar;

(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;



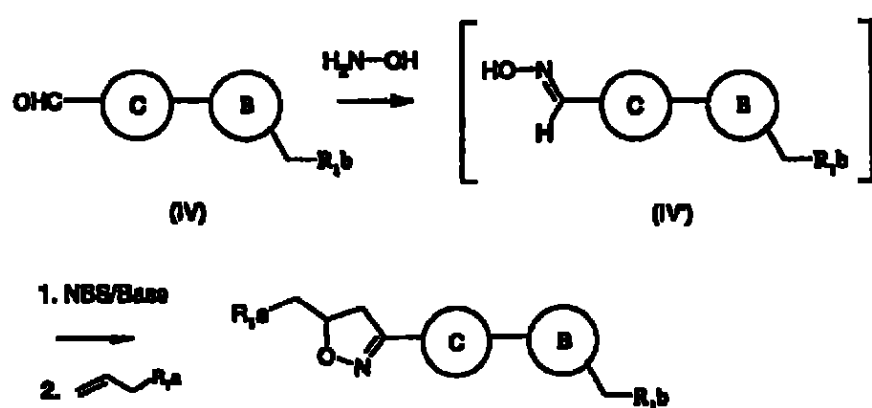
(II)

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



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

