

OK
✱

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA E I FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

06-127720

54 TITULO

3-(4-(6-(4 5 DIHI)ROISOXAZOL-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL)-5-(1H-

1, 2, 3-TRIAZOL-1-ILMETIL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONAS COMO AGENTES ANTI-

BACTERIANOS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 413/14

A61K 31/4192 // 31/422

71 SOLICITANTE

ASTRAZE IECA AB

// 31/4427 A61P 31/04

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS 102 545



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RACE: 08-12/120-00000-0000
REG. 2005-12-20 11:30/18 LOP 2000 NUCLEACIONES
TAL 11 PATENTE
LVO: 3/0 TABLA NACIONAL
ART 279 LOP-1997

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre **ASTRAZENECA AB**Dirección **S-1-51 85 Södertälje, Suecia**
Nacionalidad o Domicilio **Suecia**
Lugar de Constitución **Suecia**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**Dirección **Cra 7 No 16-56 Piso 9**Teléfono **380-2200**Fax **380-2700**

E-mail:

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **80 410 337 TP 57492**

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre **Daniel Robert Carcanague, Michael Barry Gravestock**Dirección **AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, (US),
AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, Estados Unidos de
América (Respectivamente)**Nacionalidad o Domicilio **Estados Unidos de América (Respectivamente)**

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/GB2005/002040**Fecha **24-05-2005**Publicación Internacional No **WO2005/116021 A1**Fecha **08-12-2005**

6 Título (54) **3-[4-(6-[4,5 DIHIDROISOXAZOL-3-IL]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-
IL)METIL]-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONAS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

7 Clasificación Internacional (51) **C07D 413/14 A61K 31/4192 31/422**
A61K 31/4427 A61P 31/04

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

GB

GB

(32) Fecha

25-05-2004

05-01-2004

(31) Número de Solicitud

0411594 5

0500055 9

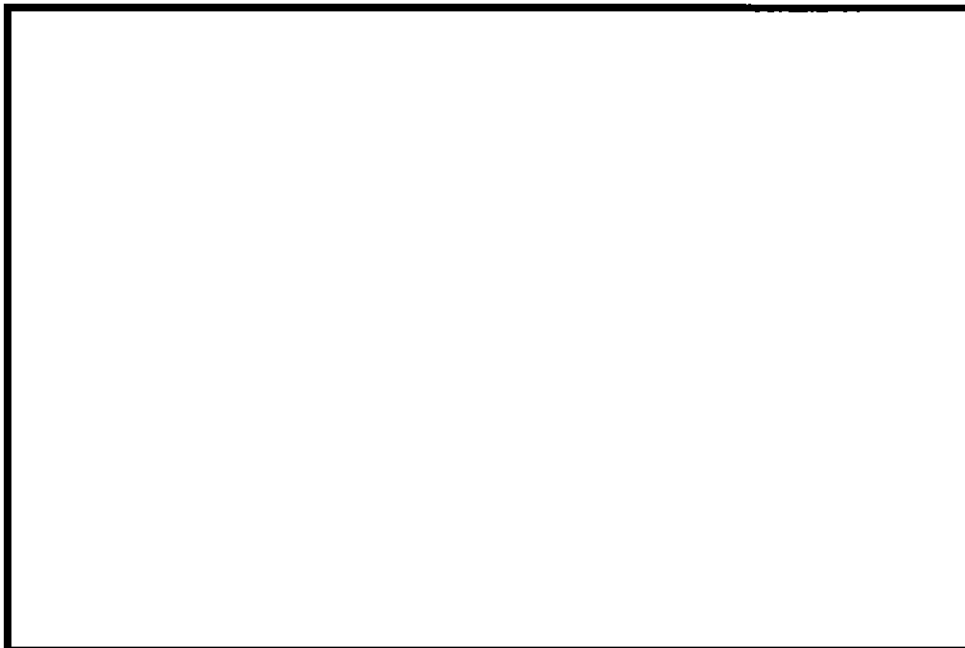
9 Comprobante de pago No **06-86.608**Fecha **19-12-2006**

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

2020-F08 (01 11-15)

- 
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$463 000
 - ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
 - ☒ Poderes, si fuere el caso Fotocopia Autenticada
 - ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
 - ☐ Declaraciones
 - ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
 - ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
 - ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
 - ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
 - ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
 - ☐ Arte final 12x12.
 - ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
 - ☒ Otros Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE. JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA. C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RUC: 08-12/720-00000-0000
FEC. SUB-12-AU 1/3/08 Dep 2020 MUTUACIONES
LIB 11 PATENTEMU
LVR 3/8 PASSENAJUALI
Act 411 PRESENTACION FOLIO 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 86,608
FECHA NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	55182324	03/11/2006	18,620,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL :	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____



4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/GB2005/002040 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES/ RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO 3-(4-(6-(4,5 DIHIDROISOXAZOL-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL)-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-ILMETIL)-1,3... CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) DANIEL ROBERT CARCANAGUE, MICHAEL BARRY GRAVESTOCK

OTROS _____

~~OFICINA DE COMUNICACIONES~~

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116021 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 413/14,
A61K 31/4192, 31/422, 31/4427 A61P 31/04

Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US) GRAVE-
STOCK, Michael, Barry [GB/US] AstraZeneca R & D
Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US).

(21) International Application Number
PCT/GB2005/002040

(74) Agent ASTRAZENECA Global Intellectual Property
S 151 85 Söderållje (SE).

(22) International Filing Date 24 May 2005 (24.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
0411594.5 25 May 2004 (25.05.2004) GB
0500055 9 5 January 2005 (05.01.2005) GB

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN,
CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR,
HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR,
MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG only) ASTRAZENECA
AB [SE/SE] S 151 85 Söderållje (SE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only) ASTRAZENECA UK LIM
ITED [GB/GB] 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon
don W1K 11 N (GB).

Published.
— with international search report

(72) Inventors, and
(75) Inventor/Applicants (for US only): CARCANAGUE,
Daniel, Robert [US/US] AstraZeneca R & D Boston, 35

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

(54) Title: 3 [4-(6-(4,5-DIHYDROISOXAZOL-3 YL)PYRIDIN-3 YL)-3-PHENYL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1 YL-
METHYL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

(57) Abstract. Compounds of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof wherein R¹ is selected for
example from hydrogen, halogen, optionally substituted methyl R² and R³ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro
and trifluoromethyl, R⁴ and R⁵ are independently selected, for example, from hydrogen, methyl, optionally substituted (2-4C)alkyl
C(O)R⁶ or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted 5 or 6 membered, saturated
or partially unsaturated heterocyclyl ring or an optionally substituted imidazole ring. Methods for making the compounds of formula
(I), compositions containing them and their use as antibacterial agents are also described

WO 2005/116021 A1



3-[4-(6-(4,5-DIHYDROISOXAZOL-3-YL)PYRIDIN-3-YL)-3-PHENYL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YLMETHYL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

The present invention relates to antibiotic compounds and in particular to antibiotic compounds containing substituted oxazolidinone and isoxazoline rings. This invention further relates to processes for their preparation, to intermediates useful in their preparation, to their use as therapeutic agents and to pharmaceutical compositions containing them.

The international microbiological community continues to express serious concern that the evolution of antibiotic resistance could result in strains against which currently available antibacterial agents will be ineffective. In general, bacterial pathogens may be classified as either Gram-positive or Gram-negative pathogens. Antibiotic compounds with effective activity against both Gram-positive and Gram-negative pathogens are generally regarded as having a broad spectrum of activity. The compounds of the present invention are regarded as effective against both Gram-positive and certain Gram-negative pathogens.

Gram-positive pathogens, for example Staphylococci, Enterococci, Streptococci and mycobacteria, are particularly important because of the development of resistant strains which are both difficult to treat and difficult to eradicate from the hospital environment once established. Examples of such strains are methicillin resistant staphylococcus (MRSA), methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS), penicillin resistant Streptococcus pneumoniae and multiply resistant Enterococcus faecium.

The major clinically effective antibiotic for treatment of such resistant Gram-positive pathogens is vancomycin. Vancomycin is a glycopeptide and is associated with various toxicities including nephrotoxicity. Furthermore, and most importantly, antibacterial resistance to vancomycin and other glycopeptides is also appearing. This resistance is increasing at a steady rate rendering these agents less and less effective in the treatment of Gram-positive pathogens. There is also now increasing resistance appearing towards agents such as β -lactams, quinolones and macrolides used for the treatment of upper respiratory tract infections, also caused by certain Gram negative strains including H.influenzae and M.catarrhalis.

Certain antibacterial compounds containing an oxazolidinone ring have been described in the art (for example, Walter A. Gregory et al in J Med.Chem. 1990, 33, 2569-2578 and 1989, 32(8), 1673-81, Chung-Ho Park et al in J.Med Chem. 1992, 35, 1156-1165). Bacterial

-2-

resistance to known antibacterial agents may develop, for example, by (i) the evolution of active binding sites in the bacteria rendering a previously active pharmacophore less effective or redundant, and/or (ii) the evolution of means to chemically deactivate a given pharmacophore, and/or (iii) the evolution of efflux pathways. Therefore, there remains an ongoing need to find new antibacterial agents with a favourable pharmacological profile, in particular for compounds containing new pharmacophores.

Our application WO 03/022824 describes a class of bi-aryl antibiotic compounds containing two substituted oxazolidinone and/or isoxazoline rings which has useful activity against Gram-positive pathogens including MRSA and MRCONS and, in particular, against various strains exhibiting resistance to vancomycin and/or linezolid and against *E. faecium* strains resistant to both aminoglycosides and clinically used β -lactams, but also to fastidious Gram negative strains such as *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma* spp and chlamydial strains. These compounds thus contain two groups capable of acting as pharmacophores, which may independently bind at pharmacophore binding sites, or alternatively one of the groups may bind at a pharmacophore binding site whilst the other group fulfills a different role in the mechanism of action.

In that patent application, the oxazolidinone and isoxazoline rings each bear a substituent in the 5-position selected from those substituents generally recognised in the art to be suitable for such antibacterial agents, for example methylacetamides (see for example, WO 93/09103), methylamino-linked heterocycles (see for example WO 00/21960) and heterocyclylmethyl groups (see for example WO 01/81350).

Oxazolidinone containing compounds which are mono amine oxidase (MAO) inhibitors are also known (see for example GB 2028306A). Indeed inhibition of MAO is a potential cause of unwanted side effects in oxazolidinone antibacterial agents and thus it is generally desirable that this property is minimised in any potential antibacterial agent (see for example WO 03/072575). In particular, oxazolidinones with amine and ether containing substituents in the 5-position of the oxazolidinone ring have been described as having potent MAO inhibitory activity (see for example, GB 2028306A, *J Pharm Pharmacol*, 1983, 161-165, *J Am Chem Soc*, 111, 8891-8895, and references therein).

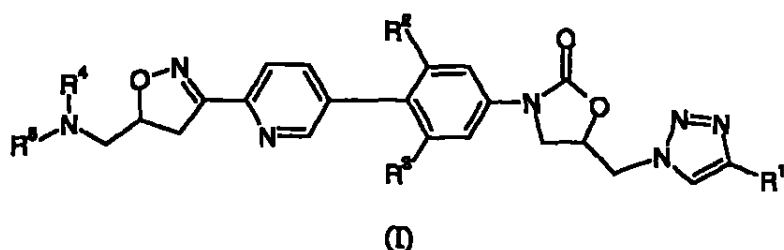
We have now unexpectedly discovered that a class of bi-aryl compounds containing one oxazolidinone and one isoxazoline ring, bearing substituted amine sidechains on the

-3-

isoxazoline and a triazole ring on the oxazolidinone, possess acceptable levels of MAO inhibition whilst having useful antibacterial activity

Accordingly the present invention provides a compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof,

5



wherein

- R^1 is selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, cyanomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methylthio, and (2-4C)alkynyl,
- R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro and trifluoromethyl,
- R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, allyl (optionally substituted on the carbon-carbon double bond by 1, 2 or 3 (1-4C)alkyl groups), methyl, cyanomethyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-\text{CH}_2-$ group may optionally be replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups,
- or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form an imidazole ring, which ring is optionally substituted on an available carbon by 1 or 2 methyl groups,

-4-

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, cyclopropyl (optionally substituted with methyl), carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy), or R^6 or R^7 may form a 4, 5 or 6 membered, carbon-linked saturated heterocyclyl ring, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $S(O)$ or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 (1-4C)alkyl, or R^6 and R^7 together with a nitrogen to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered, saturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $S(O)$ or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen to which R^6 and R^7 are attached is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups, provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen

In another aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof, as hereinbefore defined wherein R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, allyl (optionally substituted on the carbon-carbon double bond by 1, 2 or 3 (1-4C)alkyl groups), methyl, cyanomethyl, carboxymethyl, $-CH_2C(O)OR^6$, $-CH_2C(O)NR^6R^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, carboxy, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$ and $-NHS(O)_2R^6$], $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ and $-SO_2NHR^6$, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in

-5-

the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups

5 In another aspect, the invention relates to compounds of formula (I) as hereinabove defined or to a pharmaceutically acceptable salt

In another aspect, the invention relates to compounds of formula (I) as hereinabove defined or to a pro-drug thereof. Suitable examples of pro-drugs of compounds of formula (I) are *in-vivo* hydrolysable esters of compounds of formula (I). Therefore in another aspect, the
10 invention relates to compounds of formula (I) as hereinabove defined or to an *in-vivo* hydrolysable ester thereof

In this specification the term 'alkyl' includes straight chain and branched structures. For example, (1-4C)alkyl includes propyl and isopropyl. However, references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only, and references to
15 individual branched chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals, for example halo(1-4C)alkyl includes 1-bromoethyl and 2-bromoethyl

In this specification, the terms 'alkenyl' and 'cycloalkenyl' include all positional and geometrical isomers

20 Where optional substituents are chosen from "0, 1, 2 or 3" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups. An analogous convention applies to substituents chosen from "0, 1 or 2" groups and "1 or 2" groups

25 It will be understood that a 4, 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S (whether or not one of those heteroatoms is a linking N atom), as defined in any definition herein, does not contain any O-O, O-S or S-S bonds

Within this specification composite terms are used to describe groups comprising
30 more than one functionality such as (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl. Such terms are to be interpreted in accordance with the meaning which is understood by a person skilled in

the art for each component part. For example (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl includes methoxymethoxymethyl, ethoxymethoxypropyl and propoxyethoxymethyl.

It will be understood that where a group is defined such that is optionally substituted by more than one substituent, then substitution is such that chemically stable compounds are formed. For example, a trifluoromethyl group may be allowed but not a trihydroxymethyl group. This convention is applied wherever optional substituents are defined.

There follow particular and suitable values for certain substituents and groups referred to in this specification. These values may be used where appropriate with any of the definitions and embodiments disclosed hereinbefore, or hereinafter. For the avoidance of doubt each stated species represents a particular and independent aspect of this invention.

Examples of (1-4C)alkyl include methyl, ethyl, propyl, isopropyl and t-butyl, examples of (2-4C)alkyl include ethyl, propyl, isopropyl and t-butyl, examples of (1-6C)alkyl include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, pentyl and hexyl, examples of hydroxy(1-4C)alkyl include hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl, examples of hydroxy(2-4C)alkyl include 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxyisopropyl and 2-hydroxyisopropyl, examples of (1-4C)alkoxycarbonyl include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl, examples of (2-4C)alkenyl include allyl and vinyl, examples of (2-4C)alkynyl include ethynyl and 2-propynyl, examples of (1-4C)alkanoyl include formyl, acetyl and propionyl, examples of (1-4C)alkoxy include methoxy, ethoxy and propoxy, examples of (1-6C)alkoxy and (1-10C)alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy and pentoxy, examples of (1-4C)alkylthio include methylthio and ethylthio, examples of (1-4C)alkylamino include methylamino, ethylamino and propylamino, examples of di-((1-4C)alkyl)amino include dimethylamino, N-ethyl-N-methylamino, diethylamino, N-methyl-N-propylamino and dipropylamino, examples of halo groups include fluoro, chloro and bromo, examples of (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkoxy and (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy include methoxymethoxy, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy and 3-methoxypropoxy, examples of (1-4C)alkanoylamino and (1-6C)alkanoylamino include formamido, acetamido and propionylamino, examples of (1-4C)alkylS(O)_q- where q is 0, 1 or 2 include methylthio, ethylthio, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methylsulfonyl and ethylsulfonyl,

examples of hydroxy-(2-4C)alkoxy include 2-hydroxyethoxy and 3-hydroxypropoxy, examples of (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl and (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl include methoxymethyl, ethoxymethyl and propoxyethyl, examples of (1-4C)alkylcarbamoyl include methylcarbamoyl and ethylcarbamoyl, examples of di((1-4C)alkyl)carbamoyl include

5 di(methyl)carbamoyl and di(ethyl)carbamoyl, examples of halo groups include fluoro, chloro and bromo, examples of halo(1-4C)alkyl include, halomethyl, 1-haloethyl, 2-haloethyl, and 3-halopropyl, examples of dihalo(1-4C)alkyl include difluoromethyl and dichloromethyl, examples of trihalo(1-4C)alkyl include trifluoromethyl, examples of amino(1-4C)alkyl include aminomethyl, 1-aminoethyl, 2-aminoethyl and 3-aminopropyl, examples of

10 cyano(1-4C)alkyl include cyanomethyl, 1-cyanoethyl, 2-cyanoethyl and 3-cyanopropyl, examples of (1-4C)alkanoyloxy include acetoxy, propanoyloxy, examples of (1-6C)alkanoyloxy include acetoxy, propanoyloxy and tert-butanoyloxy, examples of (1-4C)alkylaminocarbonyl include methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl, examples of di((1-4C)alkyl)aminocarbonyl include dimethylaminocarbonyl and diethylaminocarbonyl

15 A 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a -CH₂- group may optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group may suitably be a morpholine, piperazine, thiomorpholine (and derivatives thereof wherein the

20 sulphur is oxidised to a S(O) or S(O)₂ group) piperidine, pyrrolidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, dihydroisoxazole, imidazole

Where optional substituents are listed such substitution is preferably not geminal disubstitution unless stated otherwise. If not stated elsewhere, suitable optional substituents for a particular group are those as stated for similar groups herein.

25 Suitable pharmaceutically-acceptable salts include acid addition salts such as methanesulfonate, fumarate, hydrochloride, citrate, maleate, tartrate and (less preferably) hydrobromide. Also suitable are salts formed with phosphoric and sulfonic acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, an organic amine salt for example

30 triethylamine, morpholine, N-methylpiperidine, N-ethylpiperidine, procaine, dibenzylamine,

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

-8-

N,N-dibenzylethylamine, tris-(2-hydroxyethyl)amine, N-methyl d-glucamine and amino acids such as lysine. There may be more than one cation or anion depending on the number of charged functions and the valency of the cations or anions. A preferred pharmaceutically-acceptable salt is the sodium salt.

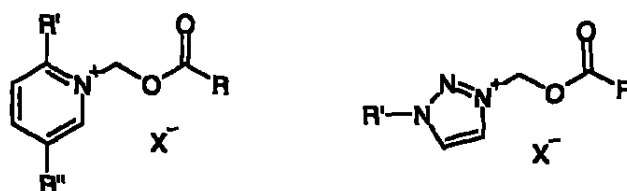
5 However, to facilitate isolation of the salt during preparation, salts which are less soluble in the chosen solvent may be preferred whether pharmaceutically-acceptable or not.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the invention. A prodrug may be used to alter or improve the physical and/or pharmacokinetic profile of the parent
10 compound and can be formed when the parent compound contains a suitable group or substituent which can be derivatised to form a prodrug. Examples of pro-drugs include in-vivo hydrolysable esters of a compound of the invention or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. Further examples of pro-drugs include in-vivo hydrolysable amides of a compound of the invention or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

15 Various forms of prodrugs are known in the art, for examples see

- a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol 42, p 309-396, edited by K. Widder, *et al* (Academic Press, 1985),
- b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p 113-191
20 (1991),
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992),
- d) H. Bundgaard, *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988), and
- e) N. Kakeya, *et al*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984)

Suitable pro-drugs for pyridine or triazole derivatives include acyloxymethyl
25 pyridinium or triazolium salts eg halides, for example a pro-drug such as



(Ref T Yamazaki *et al* 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002, Abstract F820)

Suitable pro-drugs of hydroxyl groups are acyl esters of acetal-carbonate esters of formula $\text{RCOOC}(\text{R}, \text{R}')\text{OCO}-$, where R is (1-4C)alkyl and R' is (1-4C)alkyl or H. Further suitable prodrugs are carbonate and carbamate esters $\text{RCOO}-$ and $\text{RNHCOO}-$

An in-vivo hydrolysable ester of a compound of the invention or a pharmaceutically-
5 acceptable salt thereof containing a carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent alcohol

Suitable pharmaceutically-acceptable esters for carboxy include (1-6C)alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, (1-6C)alkanoyloxymethyl esters for example
10 pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, (3-8C)cycloalkoxycarbonyloxy(1-6C)alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1,3-dioxolan-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl, and (1-6C)alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention

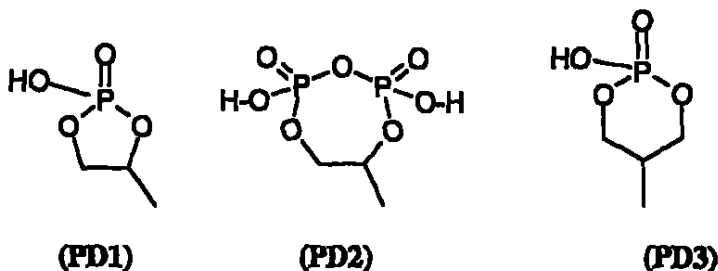
15 An in-vivo hydrolysable ester of a compound of the invention or a pharmaceutically-acceptable salt thereof containing a hydroxy group or groups includes inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the in-vivo hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and
20 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of in-vivo hydrolysable ester forming groups for hydroxy include (1-10C)alkanoyl (for example (1-4C)alkanoyl), benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, (1-10C)alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), di-(1-4C)alkylcarbamoyl and $\text{N}-(\text{di}-(1-4\text{C})\text{alkylaminoethyl})-\text{N}-(1-4\text{C})\text{alkylcarbamoyl}$ (to give carbamates), di-(1-4C)alkylaminoacetyl, carboxy(2-5C)alkylcarbonyl and carboxyacetyl
25 Examples of ring substituents on phenylacetyl and benzoyl include chloromethyl or aminomethyl, (1-4C)alkylaminomethyl and di-((1-4C)alkyl)aminomethyl, and morpholino or piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene linking group to the 3- or 4-position of the benzoyl ring. Other interesting in-vivo hydrolysable esters include, for example, $\text{R}^{\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{O}(1-6\text{C})\text{alkyl}-\text{CO}-$ (wherein R^{A} is for example, optionally substituted
30 benzyloxy-(1-4C)alkyl, or optionally substituted phenyl, suitable substituents on a phenyl

group in such esters include, for example, 4-(1-4C)piperazino-(1-4C)alkyl, piperazino-(1-4C)alkyl and morpholino-(1-4C)alkyl

Further suitable in-vivo hydrolysable esters are those formed from amino acids. For examples, esters formed by reaction of a hydroxy group of a compound with the carboxylic acid of an amino acid. By the term "amino acid" herein we mean any α - or other amino substituted acid, naturally occurring or otherwise ie non-naturally occurring, and derivatives thereof such as those formed by substitution (for example by alkylation on the nitrogen of the amino group). The use of either a natural or a non-natural amino acid represent particular and independent aspects of the invention. Examples of suitable α - amino acids and derivatives thereof, are valine, leucine, iso-leucine, N-methyl isoleucine, N-tert-butyl-isoleucine, lysine, glycine, N-methylglycine, N,N-dimethyl glycine, alanine, glutamine, asparagine, proline, and phenylalanine. In one embodiment, preferred amino acids are naturally occurring α -amino acids and N-alkylated derivatives thereof.

The use of amino acids having neutral and/or basic side chains represent particular and independent aspects of the invention.

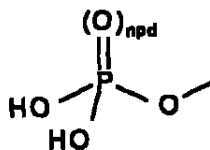
Suitable in-vivo hydrolysable esters of a compound of the formula (I) are described as follows. For example, a 1,2-diol may be cyclised to form a cyclic ester of formula (PD1) or a pyrophosphate of formula (PD2), and a 1,3-diol may be cyclised to form a cyclic ester of the formula (PD3).



Esters of compounds of formula (I) wherein the HO- function/s in (PD1), (PD2) and (PD3) are protected by (1-4C)alkyl, phenyl or benzyl are useful intermediates for the preparation of such pro-drugs.

Further in-vivo hydrolysable esters include phosphoramidic esters, and also compounds of invention in which any free hydroxy group independently forms a phosphoryl (npd is 1) or phospheryl (npd is 0) ester of the formula (PD4).

-11-



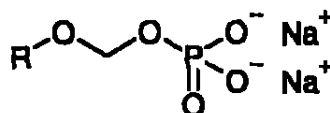
(PD4)

For the avoidance of doubt, phosphono is -P(O)(OH)_2 , (1-4C)alkoxy(hydroxy)-
 5 phosphoryl is a mono-(1-4C)alkoxy derivative of -O-P(O)(OH)_2 , and
 di-(1-4C)alkoxyphosphoryl is a di-(1-4C)alkoxy derivative of -O-P(O)(OH)_2

Useful intermediates for the preparation of such esters include compounds containing
 a group/s of formula (PD4) in which either or both of the -OH groups in (PD1) is
 independently protected by (1-4C)alkyl (such compounds also being interesting compounds in
 10 their own right), phenyl or phenyl-(1-4C)alkyl (such phenyl groups being optionally
 substituted by 1 or 2 groups independently selected from (1-4C)alkyl, nitro, halo and
 (1-4C)alkoxy)

Thus, prodrugs containing groups such as (PD1), (PD2), (PD3) and (PD4) may be
 prepared by reaction of a compound of invention containing suitable hydroxy group/s with a
 15 suitably protected phosphorylating agent (for example, containing a chloro or dialkylamino
 leaving group), followed by oxidation (if necessary) and deprotection

Other suitable prodrugs include phosphonooxymethyl ethers and their salts, for
 example a prodrug of R-OH such as



20

When a compound of invention contains a number of free hydroxy group, those groups
 not being converted into a prodrug functionality may be protected (for example, using a t-
 butyl-dimethylsilyl group), and later deprotected. Also, enzymatic methods may be used to
 25 selectively phosphorylate or dephosphorylate alcohol functionalities

Examples of pro-drugs for an amino group include in-vivo hydrolysable amides or a
 pharmaceutically-acceptable salt thereof. Suitable in-vivo hydrolysable groups include N-

carbomethoxy and N-acetyl. Such amides may be formed by reaction of an amino (or alkylamino) group with an activated acyl derivative such as an activated ester or an acid chloride, for example, (1-6C)alkanoylchlorides (such as tBuCOCl or acetyl chloride), or substituted derivatives thereof.

- 5 A suitable value for an in-vivo hydrolysable amide of a compound of the formula (I) containing a carboxy group is, for example, a *N*-C₁₋₆alkyl or *N,N*-di-C₁₋₆alkyl amide such as *N*-methyl, *N*-ethyl, *N*-propyl, *N,N*-dimethyl, *N*-ethyl-*N*-methyl or *N,N*-diethyl amide. Further suitable values for in-vivo hydrolysable amides of a compound of the formula (I) containing an amine or carboxy group are in-vivo hydrolysable amides formed by reaction
- 10 with amino-acids, as defined and described herein for in-vivo hydrolysable esters.

Where pharmaceutically-acceptable salts of an in-vivo hydrolysable ester or amide may be formed this is achieved by conventional techniques. Thus, for example, compounds containing a group of formula (PD1), (PD2), (PD3) and/or (PD4) may ionise (partially or fully) to form salts with an appropriate number of counter-ions. Thus, by way of example, if an in-

15 vivo hydrolysable ester prodrug of a compound of invention contains two (PD4) groups, there are four HO-P- functionalities present in the overall molecule, each of which may form an appropriate salt (i.e. the overall molecule may form, for example, a mono-, di-, tri- or tetra-sodium salt).

In one aspect, suitable pro-drugs of the invention are in-vivo hydrolysable esters such

20 as (1-4C)alkyl esters, (1-4C)alkyl esters substituted with (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, carboxy, (1-4C)alkyl esters, amino, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, tri(1-4C)alkylamino (thereby containing a quaternised nitrogen atom), aminocarbonyl, carbamates, amides or heterocyclyl groups (for example, an ester formed by reaction of a hydroxy group in R⁴ or R⁵ with methoxy acetic acid, methoxypropionic acid, adipic acid monomethylester, 4-

25 dimethylaminobutanoic acid, 2-methylaminobutanoic acid, 5-amino pentanoic acid, β-alanine, *N,N*-diethylalanine, valine, leucine, iso-leucine, *N*-methyl isoleucine, *N*-tert-butyl-isoleucine, lysine, glycine, *N,N*-dimethyl glycine, alanine, sarcosine, glutamine, asparagine, proline, phenylalanine, nicotinic acid, nicotinic acid -*N*-oxide, pyrimidine-carboxylic acid (for example pyrimidine-5-carboxylic acid), pyrazine-carboxylic acid (for example pyrazine-2-

30 carboxylic acid), or piperidine-4-carboxylic acid), (3-6C)cycloalkyl esters (optionally substituted by a (1-4C)alkoxycarbonyl, alkoxy or carboxy group), carbonates (for example (1-

4C)alkylcarbonates and such carbonates substituted by (1-4C)alkoxy or di(1-4C)alkyl)amino), sulfates, phosphates and phosphate esters, and carbamates (see for example Example 10), and pharmaceutically acceptable salts thereof

Further suitable pro-drugs are those formed by reaction of a hydroxy group in R⁴ or R⁵ with carbonates, particularly alkoxysubstituted alkyl carbonates such as methoxypropylcarbonate

Further suitable pro-drugs are esters formed by reaction of a hydroxy group in R⁴ or R⁵ with methoxy acetic acid, methoxypropionic acid, adipic acid monomethylester, 4-dimethylaminobutanoic acid, 2-methylaminobutanoic acid, 5-amino pentanoic acid, β -alanine, *N,N*-diethylalanine, valine, leucine, iso-leucine, *N*-methyl isoleucine, *N*-tert-butyl-isoleucine, lysine, glycine, *N,N*-dimethyl glycine, alanine, sarcosine, glutamine, asparagine, proline, phenylalanine, nicotinic acid, nicotinic acid -*N*-oxide, pyrimidine-5-carboxylic acid, pyrazine-2-carboxylic acid, or piperidine-4-carboxylic acid, 2-carboxy-cyclohexane-1-carboxylic acid, and pharmaceutically acceptable salts thereof

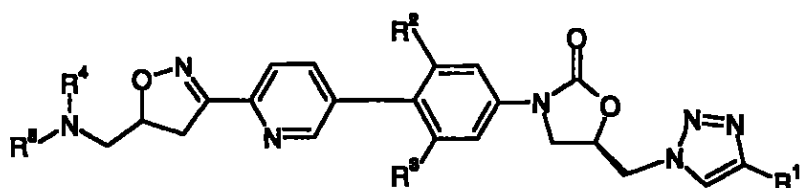
Particular compounds of the invention are in-vivo hydrolysable esters formed from amino acids, and pharmaceutically acceptable salts thereof

Further particular compounds of the invention are in-vivo hydrolysable esters formed from 4-dimethylaminobutanoic acid, 2-methylaminobutanoic acid, 5-amino pentanoic acid, β -alanine, *N,N*-diethylalanine, valine, leucine, iso-leucine, *N*-methyl isoleucine, *N*-tert-butyl-isoleucine, lysine, glycine, *N,N*-dimethyl glycine, alanine, sarcosine, glutamine, asparagine, proline, phenylalanine, and pharmaceutically acceptable salts thereof

Further particular compounds of the invention are in-vivo hydrolysable esters formed from valine, leucine, iso-leucine, *N*-methyl isoleucine, *N*-tert-butyl-isoleucine, lysine, glycine, *N,N*-dimethyl glycine, alanine, sarcosine, glutamine, asparagine, proline and phenylalanine, and pharmaceutically acceptable salts thereof

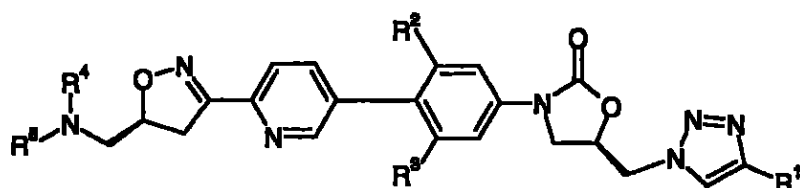
The compounds of the present invention have a chiral centre at the C-5 positions of the oxazolidinone and isoxazoline rings. The pharmaceutically active diastereomer is of the formula (Ia)

-14-

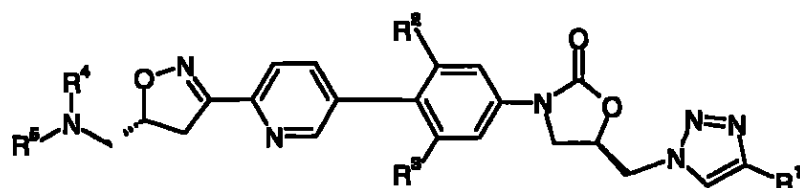


(Ia)

In one aspect a preferred diastereomer is of formula (Ib) In another aspect a preferred
5 diastereomer is of formula (Ic)



(Ib)



(Ic)

10 If a mixture of epimers on the oxazolidinone chiral center is used, a larger amount
(depending upon the ratio of the diastereoisomers) will be required to achieve the same effect
as the same weight of the pharmaceutically active enantiomer

Furthermore, some compounds of the invention may have other chiral centres, for
example on substituent R⁴ It is to be understood that the invention encompasses all such
15 optical and diastereoisomers, and racemic mixtures, that possess antibacterial activity It is
well known in the art how to prepare optically-active forms (for example by resolution of the
racemic form by recrystallisation techniques, by chiral synthesis, by enzymatic resolution, by
biotransformation or by chromatographic separation) and how to determine antibacterial
activity as described hereinafter

20 The invention relates to all tautomeric forms of the compounds of the invention that
possess antibacterial activity

It is also to be understood that certain compounds of the invention can exist in

20

solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess antibacterial activity.

It is also to be understood that certain compounds of the invention may exhibit
5 polymorphism, and that the invention encompasses all such forms which possess antibacterial activity.

As stated before, we have discovered a range of compounds that generally have good activity against a broad range of Gram-positive pathogens including organisms known to be resistant to most commonly used antibiotics, together with activity against fastidious Gram
10 negative pathogens such as *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma* and *Chlamydia* strains. The following compounds possess preferred pharmaceutical and/or physical and/or pharmacokinetic properties, for example solubility and/or bioavailability.

The compounds of the invention generally possess favourable solubility and/or bioavailability due to the basicity of the amine side chain and the nature of the substituents R^4
15 and R^5 leading to ionised or partially ionised species at physiological pH.

It will be appreciated that parameters such as solubility may be measured by any suitable method known in the art.

In one embodiment of the invention are provided compounds of formula (I), in an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of compounds of
20 formula (I), in a further alternative embodiment are provided in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (I), and in a further alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (I). In a further aspect there is provided in-vivo hydrolysable amides of compounds of formula (I).

In one aspect, R^1 is selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, cyanomethyl,
25 fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethynyl and propynyl.

In another aspect, R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl.

In another aspect, R^1 is hydrogen.

In one aspect, R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro.

30 In another aspect R^2 and R^3 are both hydrogen.

In another aspect one R^2 and R^3 is hydrogen and the other is fluorine.

In one aspect, R^4 or R^5 is hydrogen and the other is selected from any of the values for R^4 and R^5 hereinbefore or hereinafter

In one aspect, R^4 or R^5 is methyl and the other is selected from any of the values for R^4 and R^5 hereinbefore or hereinafter

5 In one embodiment R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, allyl (optionally substituted on the carbon-carbon double bond by 1, 2 or 3 (1-4C)alkyl groups), methyl, cyanomethyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$,
10 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$, provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen)

In one aspect, R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or
15 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$ (provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen)

20 In a further aspect, R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ and
25 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

In one aspect, R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$,
30 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], (provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen)



-17-

In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy,
 5 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$]

In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$,
 10 $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$]

In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ and
 15 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$]

In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$

In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ and $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$

20 In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$

In another aspect, one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

In another aspect, R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl,
 25 carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 hydroxy], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, or

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholine, piperazine, N-methylpiperazine, thiomorpholine (and derivatives thereof wherein the sulfur is oxidised to an $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group), piperidine and pyrrolidine ring

In another aspect, R^4 and R^5 are independently selected selected from hydrogen, allyl (optionally substituted on the carbon-carbon double bond by 1, 2 or 3 (1-4C)alkyl groups), methyl, cyanomethyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$, provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen or both $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ and when R^4 or R^5 is $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ then R^6 is selected from cyclopropyl (optionally substituted with methyl), carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy), or R^6 may form a 4, 5 or 6 membered, carbon-linked saturated heterocyclyl ring, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-\text{CH}_2-$ group may optionally be replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 (1-4C)alkyl,

In a further aspect, R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-\text{CH}_2-$ group may optionally be replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups

In a further aspect, R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-\text{CH}_2-$ group may optionally be replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby

24

24

quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups. Suitably such optional substituents are 1 or 2 methyl groups.

Suitable values for such a ring comprising R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached are morpholine, piperazine, N-methylpiperazine, thiomorpholine (and derivatives thereof wherein the sulfur is oxidised to an S(O) or S(O)₂ group), piperidine, pyrrolidine and tetrahydropyridine.

Further suitable values for such a ring comprising R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached are morpholine, piperazine, N-methylpiperazine, thiomorpholine (and derivatives thereof wherein the sulfur is oxidised to an S(O) or S(O)₂ group), piperidine and pyrrolidine.

Further suitable values for such a ring comprising R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached are piperazine, N-methylpiperazine, piperidine, pyrrolidine and tetrahydropyridine.

Further suitable values for such a ring comprising R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached are thiomorpholine and derivatives thereof wherein the sulfur is oxidised to an S(O) or S(O)₂ group. A further suitable value is morpholine.

In another aspect, R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 6 membered mono-unsaturated ring such as tetrahydropyridine.

In another aspect R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form an imidazole ring, which ring is optionally substituted on an available carbon by 1 or 2 methyl groups.

In one aspect R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, cyclopropyl (optionally substituted with methyl), carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy).

In another aspect, R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy; wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy).

In another aspect, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen and (1-4C)alkyl

In another aspect, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy)

In another aspect, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, methylamino, dimethylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a methylamino or dimethylamino group may optionally be substituted on the methyl group with carboxy)

In another aspect, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (substituted by 1 or 2 substituents independently selected from carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy)

In another aspect R⁶ or R⁷ form a 4, 5 or 6 membered, carbon-linked saturated heterocyclyl ring, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a -CH₂- group may optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 (1-4C)alkyl. In particular this definition of R⁶ applies when R⁴ is -C(O)R⁶. Particular values for R⁶ or R⁷ as such a ring are azetidine, pyrrolidine and piperidine. Further particular values for R⁶ or R⁷ as such a ring are azetidinone, pyrrolidone and piperidone.

In a further aspect, R⁶ and R⁷ together with a nitrogen to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered, saturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a -CH₂- group may optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen to which R⁶ and R⁷ are attached is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups,

Suitable values for such a ring comprising R⁶ and R⁷ together with the nitrogen to which they are attached are azetidine, morpholine, piperazine, N-methylpiperazine,

thiomorpholine (and derivatives thereof wherein the sulfur is oxidised to an S(O) or S(O)₂ group), piperidine and pyrrolidine

Suitable values for optional substituents on a ring comprising R⁶ and R⁷ together with the nitrogen to which they are attached are 1 or 2 methyl groups

5 In another aspect, when R⁶ or R⁷ is (2-4C)alkyl, then the alkyl group is substituted with 1 substituent selected from the substituents for this group in any aspect hereinbefore or hereinafter. In a further aspect, when R⁶ or R⁷ is (2-4C)alkyl, then the alkyl group is substituted with 2 substituents selected from the substituents for this group in any aspect hereinbefore or hereinafter

10 In one aspect, when R⁴ or R⁵ is -C(O)NHR⁶ or -C(O)OR⁶ then R⁶ is selected from carboxymethyl and (2-4C)alkyl (substituted by a substituent selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy and hydroxy)

In another aspect, when R⁴ or R⁵ is -C(O)NR⁶R⁷ then R⁶ and R⁷ together with the nitrogen to which they are attached may not form a pyrrolidine, piperidine or morpholine ring

15 In another aspect, when R⁴ or R⁵ is -C(O)NR⁶R⁷ then R⁶ and R⁷ together with the nitrogen to which they are attached may not form an unsubstituted pyrrolidine, piperidine or morpholine ring

In a preferred aspect of the invention, the compound of formula (I) is a compound of the formula (Ia)

20

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

R¹ is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

R² and R³ are independently hydrogen or fluoro,

25 R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, -CH₂C(O)OR⁶, -CH₂C(O)NR⁶R⁷, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, carboxy, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NHC(O)R⁶ and -NHS(O)₂R⁶], -C(O)R⁶, -C(O)CH₂NR⁶R⁷, -C(O)OR⁶,
30 -C(O)NHR⁶, -C(O)NR⁶R⁷ and -SO₂NHR⁶ (provided that R⁴ and R⁵ are not both hydrogen),
R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl and (2-

4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy

5

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro,

10 R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], (provided that R^4 and R^5 are not both

15 hydrogen),

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy

20

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

25 R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro,

one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$],

30

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl and (2-

-23-

4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy

5

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro,

10 one of R^4 and R^5 is hydrogen or methyl, and the other is selected from $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ and $-SO_2NHR^6$,

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy; wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

20 R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro,

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $S(O)$ or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups,

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-

30

4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro,

R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$ (provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen),

R^6 and R^7 together with the nitrogen to which they are attached form an azetidine, morpholine, piperazine, N-methylpiperazine, thiomorpholine (or derivatives thereof wherein the sulfur is oxidised to an $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group), piperidine or pyrrolidine ring, optionally substituted by 1 or 2 methyl groups

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,

R^2 and R^3 are independently hydrogen or fluoro,

R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], (provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen),

R^6 and R^7 together with the nitrogen to which they are attached form an azetidine, morpholine, piperazine, N-methylpiperazine, thiomorpholine (or derivatives thereof wherein

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

-25-

the sulfur is oxidised to an S(O) or S(O)₂ group), piperidine or pyrrolidine ring, optionally substituted by 1 or 2 methyl groups

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

- 5 R¹ is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,
 R² and R³ are independently hydrogen or fluoro,
 one of R⁴ and R⁵ is hydrogen or methyl, and the other is selected from carboxymethyl,
 -CH₂C(O)OR⁶, -CH₂C(O)NR⁶R⁷ and (2-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents
 independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-
 10 4C)alkoxy, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, carboxy, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷,
 -NHC(O)R⁶ and -NHS(O)₂R⁶],

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia) as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

- 15 R¹ is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,
 R² and R³ are independently hydrogen or fluoro,
 one of R⁴ and R⁵ is hydrogen or methyl, and the other is selected from -C(O)R⁶,
 -C(O)CH₂NR⁶R⁷, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁶R⁷ and -SO₂NHR⁶,

- R⁶ and R⁷ together with the nitrogen to which they are attached form an azetidine,
 20 morpholine, piperazine, N-methylpiperazine, thiomorpholine (or derivatives thereof wherein
 the sulfur is oxidised to an S(O) or S(O)₂ group), piperidine or pyrrolidine ring, optionally
 substituted by 1 or 2 methyl groups

In a further aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia)
 25 as hereinbefore defined, or a pharmaceutically-acceptable salt or pro-drug thereof, wherein

- R¹ is selected from hydrogen, chloro, bromo, methyl and fluoromethyl,
 R² and R³ are independently hydrogen or fluoro,
 R⁴ and R⁵ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6
 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2
 30 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and
 S, wherein a -CH₂- group may optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom

in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups,

- 5 Particular compounds of the present invention include each individual compound described in the Examples, each of which provides a further independent aspect of the invention. In another aspect of the invention, is provided any two or more of the Examples

Process section.

- 10 In a further aspect the present invention provides a process for preparing a compound of invention or a pharmaceutically-acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof. It will be appreciated that during certain of the following processes certain substituents may require protection to prevent their undesired reaction. The skilled chemist will appreciate when such protection is required, and how such protecting groups may be put in place, and
15 later removed

- For examples of protecting groups see one of the many general texts on the subject, for example, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher John Wiley & Sons). Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting
20 group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule

Thus, if reactants include, for example, groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein

- A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl
25 group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an
30 aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such

32

3X

as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfonic or phosphonic acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate) A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon Resins may also be used as a protecting group

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

A compound of the invention, or a pharmaceutically-acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds Such processes, when used to prepare a compound of the invention, or a pharmaceutically-acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, are provided as a further feature of the invention and are illustrated by the following representative examples Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry (see, for example, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March or Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie) The

preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting Examples. Alternatively, necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist. Information on the preparation of necessary starting materials or related compounds (which may be adapted to form necessary starting materials) may also be found in the certain Patent Application Publications, the contents of the relevant process sections of which are hereby incorporated herein by reference, for example WO 94/13649, WO 98/54161, WO 99/64416, WO 99/64417, WO 00/21960, WO 01/40222, WO 01/94342, WO 03/022824, JP2003335762 and WO 03/006440

10 In particular we refer to our PCT patent applications WO 99/64417 and WO 00/21960 wherein detailed guidance is given on convenient methods for preparing oxazolidinone compounds

The skilled organic chemist will be able to use and adapt the information contained and referenced within the above references, and accompanying Examples therein and also the Examples herein, to obtain necessary starting materials, and products. The terms 'displaceable group', 'leaving group' and 'replaceable group' are used interchangeably herein and will be understood to have the meaning conventional in the art. Examples of such groups are well known in the art and suitable examples are given below

In a further aspect, the present invention therefore also provides that the compounds of the invention and pharmaceutically-acceptable salts and *in vivo* hydrolysable esters thereof, can be prepared by a process (a) to (j), and thereafter if necessary

- i) removing any protecting groups,
- ii) forming a pro-drug (for example an *in-vivo* hydrolysable ester), and/or
- iii) forming a pharmaceutically-acceptable salt,

25 wherein said processes (a) to (j) are as follows (wherein the variables are as defined above unless otherwise stated)

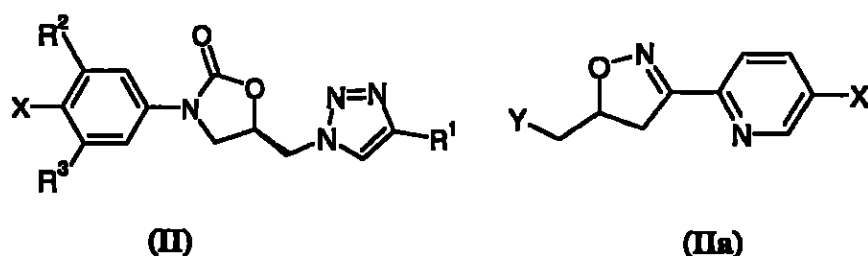
- a) by modifying a substituent in, or introducing a substituent into another compound of the invention by using standard chemistry (see for example, Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees), for example an acylamino group or thioacylamino group may be converted into another acylamino group or thioacylamino group, into a heterocyclamino group (optionally substituted or protected on

37

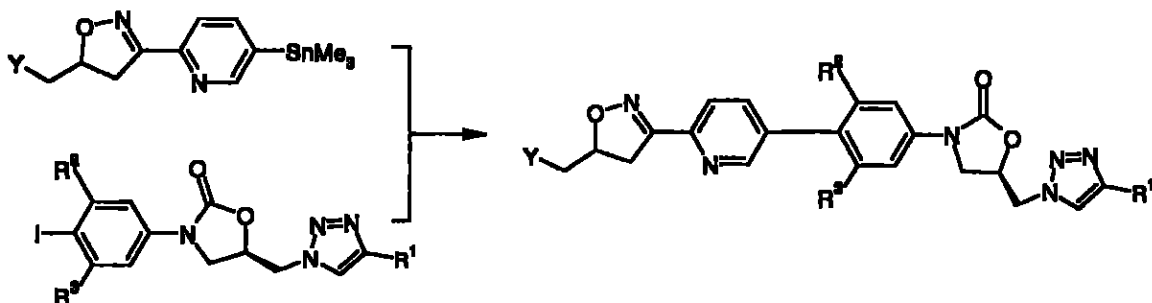
- the amino-nitrogen atom), a heterocyclyl group linked through nitrogen (optionally substituted on a carbon other than a carbon adjacent to the linking nitrogen atom), for instance an optionally 4-substituted 1,2,3-triazol-1-yl group, such conversions of the acylamino group taking place either directly or through the intermediacy of one or more derivatives
- 5 such as an amino group,
- an 1,2,3-triazol-1-yl group may be converted by introduction of a new ring substituent or by refunctionalisation of an existing ring substituent, for instance by modifying the 4-substituent of a 4-substituted 1,2,3-triazol-1-yl group, or introducing a 4-substituent into an unsubstituted 1,2,3-triazol-1-yl group,
- 10 an amino group may be converted into a substituted amino group, for example by
- alkylation (for example with an alkyl halide, or other activated agent such as a sulfonate ester),
- reductive alkylation (for example by treating with a carbonyl compound such as an aldehyde and a reducing agent such as sodium triacetoxy borohydride),
- 15 acylation (for example with an activated carboxylic acid derivative such as an acyl chloride or active ester to give an amide, an isocyanate derivative to give a urea, or a chloroformate derivative to give a carbamate, alternatively an amine may be converted into an isocyanate for example by first converting to a formamide derivative, then treating with a dehydrating agent, the resulting isocyanate derivative may then be treated with an amine or
- 20 alcohol to give a urea or carbamate derivative respectively), or
- sulfonylation (for example by treatment with an activated sulfonic acid derivative such as a sulfonyl chloride to give a sulphonamide),
- an alcohol group may be converted into an amino group by first converting into a leaving group such as a halide, or sulfonate ester such as a para toluenesulfonate and then
- 25 further conversion to an amine precursor such as an azide or phthalimide, Mitsunobu-type conditions (for example triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate, and hydrazoic acid) may alternatively be used for this type of transformation, the amine precursor may then be converted into an amine for example by reduction of the azide (for example with aqueous triphenylphosphine) or hydrolysis of the phthalimide (for example by treating with
- 30 hydrazine),

b) by reaction of one part of a compound of formula (II) (wherein X is a leaving group useful in palladium [0]coupling, for example chloride, bromide, iodide, trifluoromethylsulfonyloxy, trimethylstannyl, trialkoxysilyl, or a boronic acid residue) with one part of a compound IIa, again with a leaving group X, (wherein Y is an amine or amine derivative NR^4R^5 as defined hereinbefore or hereinafter, a synthetic precursor thereof, or a protected derivative (PG = protecting group) thereof) such that the pyridyl-phenyl bond replaces the phenyl-X and pyridyl-X bonds, such methods are now well known, see for instance S P Stanforth, Catalytic Cross-Coupling Reactions in Biaryl Synthesis, *Tetrahedron*, 54, 1998, 263-303, J K Stille, *Angew Chem. Int Ed Eng*, 1986, 25, 509-524, N Miyaura and A Suzuki, *Chem. Rev*, 1995, 95, 2457-2483, D Baranano, G Mann, and J.F Hartwig, *Current Org Chem.*, 1997, 1, 287-305, S.P Stanforth, *Tetrahedron*, 54 1998, 263-303, P R Purry, C Wang, A S Batsanov, M R Bryce, and B Tarbit, *J Org Chem.*, 2002, 67, 7541-7543.

15

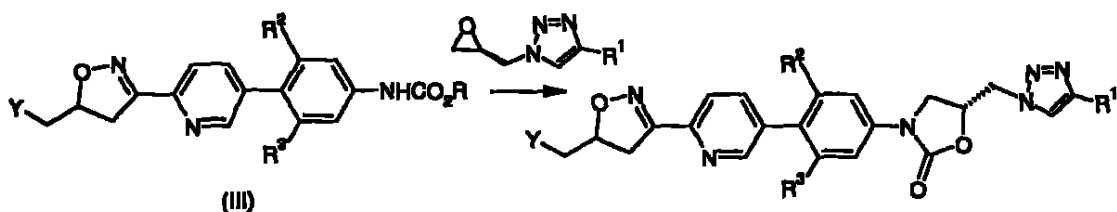


the leaving group X may be the same or different in the two molecules (II) and (IIa), as illustrated, for example, in the following scheme

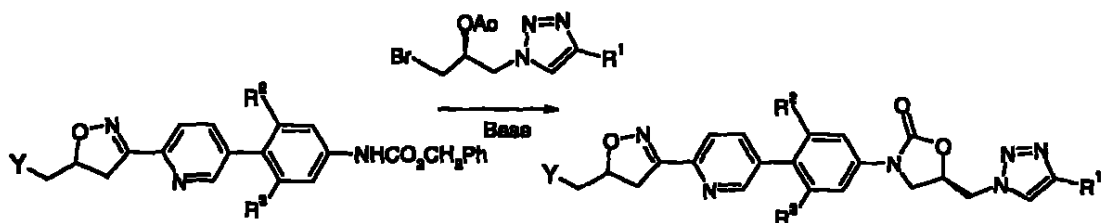


-31-

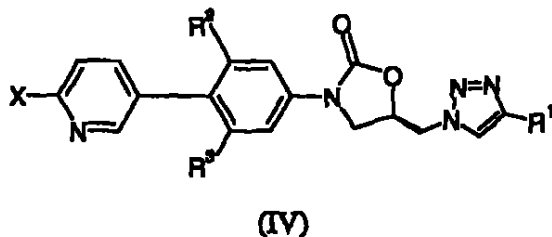
c) by reaction of a pyridyl-phenyl carbamate derivative (III) with an appropriately substituted oxirane to form an oxazolidinone ring,



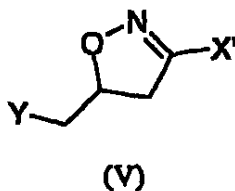
variations on this process in which the carbamate is replaced by an isocyanate or by an amine or/and in which the oxirane is replaced by an equivalent reagent $X-CH_2CH(O\text{-optionally protected})CH_2\text{triazole}R^1$ where X is a displaceable group are also well known in the art, and wherein Y is as hereinbefore defined, for example,



(d) by reaction of a compound of formula (IV)



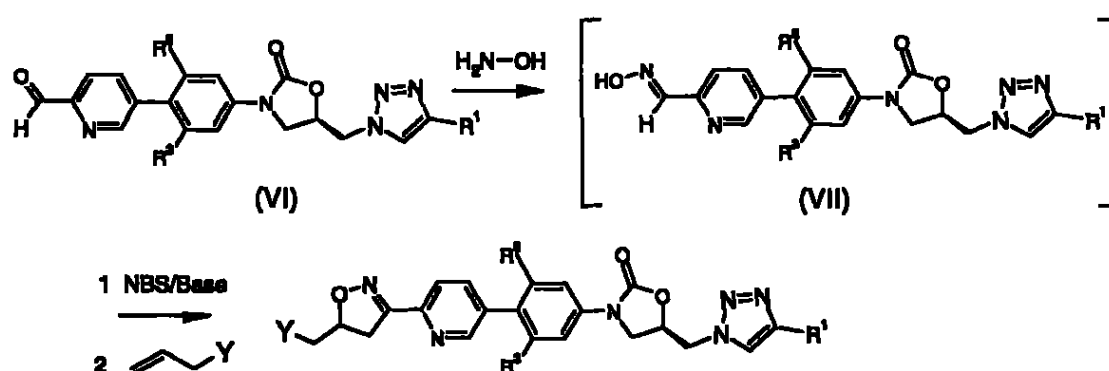
where X is a replaceable substituent - such as chloride, bromide, iodide, trifluoromethylsulfonyloxy, trimethylstannyl, trialkoxysilyl, or a boronic acid residue with a compound of the formula (V)



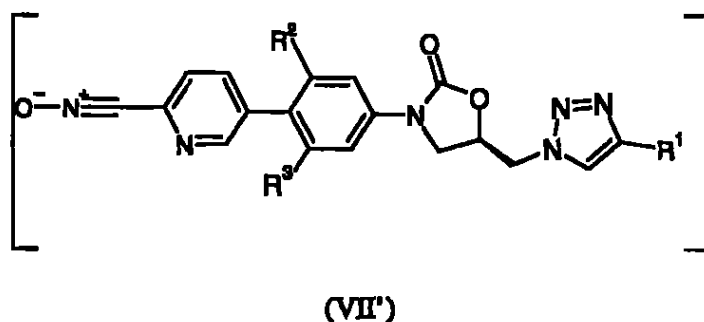
wherein X' is a replaceable substituent (such as chloride, bromide, iodide, trifluoromethylsulfonyloxy, trimethylstannyl, trialkoxysilyl, or a boronic acid residue) and wherein Y is as hereinbefore defined, wherein the substituents X and X' are chosen to be

complementary pairs of substituents known in the art to be suitable as complementary substrates for coupling reactions catalysed by transition metals such as palladium(0),

- e) by reaction of a 3-pyridylphenylbiaryl aldehyde derivative (VI) to form an isoxazoline 5 ring at the undeveloped heteroaryl position (wherein Y is as hereinbefore defined)

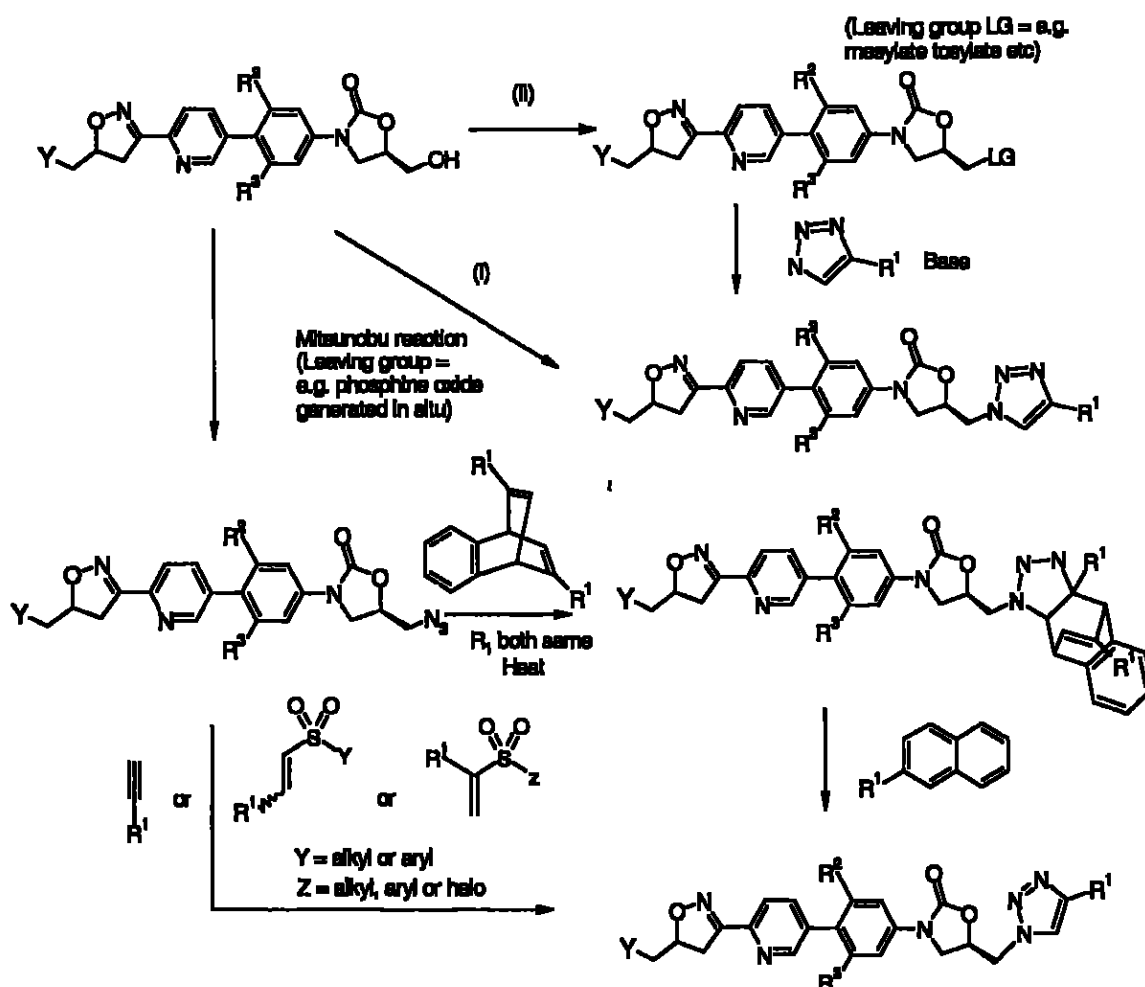


variations on this process in which the reactive intermediate (a nitrile oxide VII') is obtained other than by oxidation of an oxime (VII) are well known in the art,

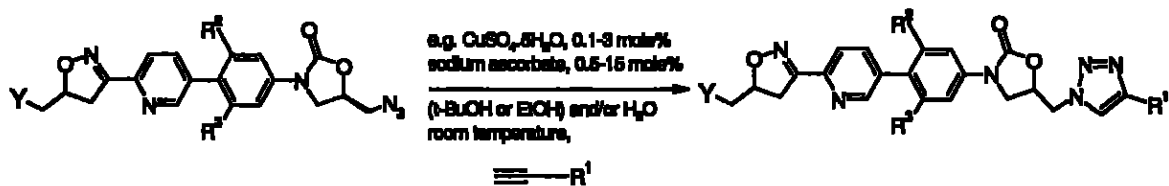


10

- f) by formation of the triazole ring from a suitably functionalised intermediate in which the isoxazole-pyridyl-phenyl ring system is already formed, for example as illustrated by the scheme (wherein Y is as hereinbefore defined)

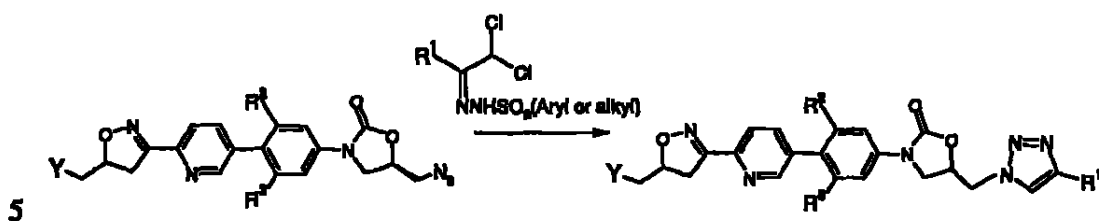


g) by cycloaddition via the azide to acetylenes, for example by reacting azidomethyl oxazolidinones with terminal alkynes using Cu(I) catalysis in e.g. aqueous alcoholic solution at ambient temperatures to give 4-substituted 1,2,3-triazoles (V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, and K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596-2599), as illustrated below (wherein Y is as hereinbefore defined)

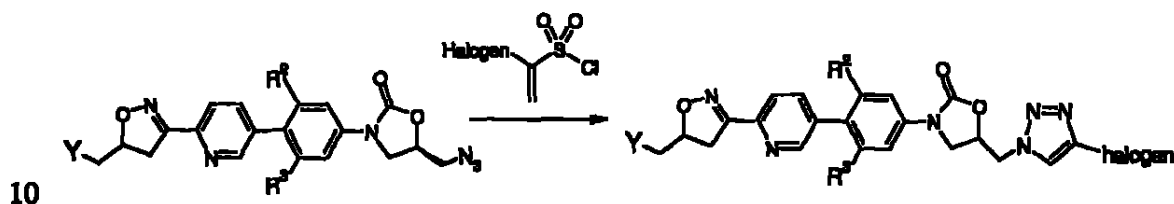


[Handwritten signature]

h) by reacting aminomethyloxazolidinones with 1,1-dihaloketone sulfonylhydrazones (Sakai, Kunihazu, Hida, Nobuko, Kondo, Kiyosi, *Bull. Chem. Soc Jpn*, 59, 1986, 179-183, Sakai, Kunikazu, Tsunemoto, Daiet, Kobori, Takeo, Kondo, Kiyoshi, Hido, Noboko EP 103840 A2 19840328), as illustrated below (wherein Y is as hereinbefore defined),



i) by reacting azidomethyl oxazolidinones with halovinylsulfonyl chlorides at a temperature between 0 °C and 100 °C, either without solvent or in an inert diluent such as chlorobenzene, chloroform or dioxan, as illustrated below (wherein Y is as hereinbefore defined),

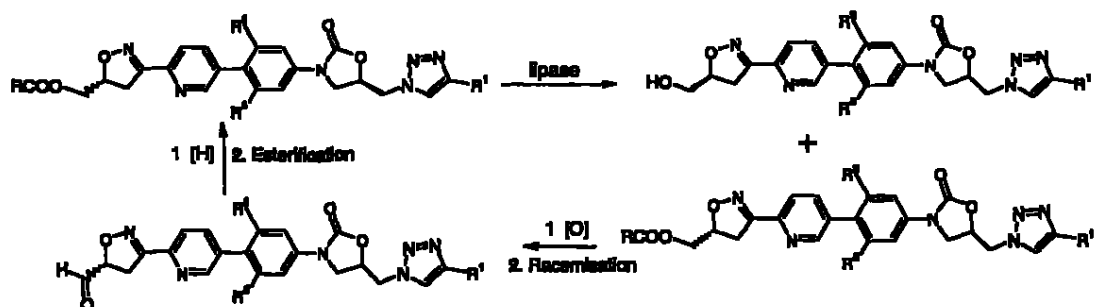


for the case when the halogen in the vinylsulfonylchloride reagent shown above is bromine see C S Rondestvedt, Jr and P K Chang, *J Amer Chem. Soc*, 77, 1955, 6532-6540, preparation of 1-bromo-1-ethenesulfonyl chloride by C S Rondestvedt, Jr, *J Amer Chem. Soc*, 76, 1954, 1926-1929),

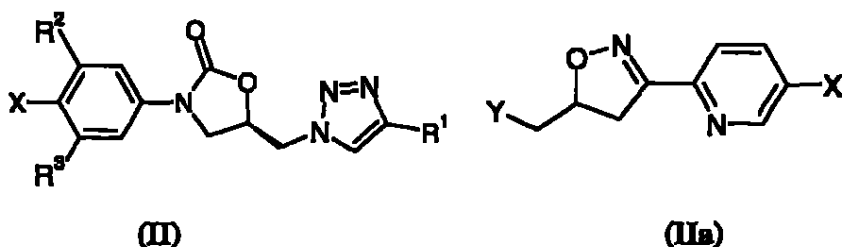
15 the cycloaddition reaction with 1-chloro-1-ethenesulfonyl chloride with an azide derivative in a process to form a compound of the formula (I) wherein R₁ is a 4-chloro substituent is carried out at 0 °C and 100 °C, preferably at room temperature, either in an inert solvent, preferably chlorobenzene, chloroform, or dioxan, or more preferably without a solvent.

20 j) an alternative route to a preferred single epimer on the isoxazoline ring is via enantioselective esterase hydrolysis of a racemic mixture of esters at that pro-chiral centre to give a hydroxyl group which can be converted into a NR⁴R⁵ substituent as described herein, wherein the unwanted isomer may be recycled, for example as shown in the scheme below

-35-



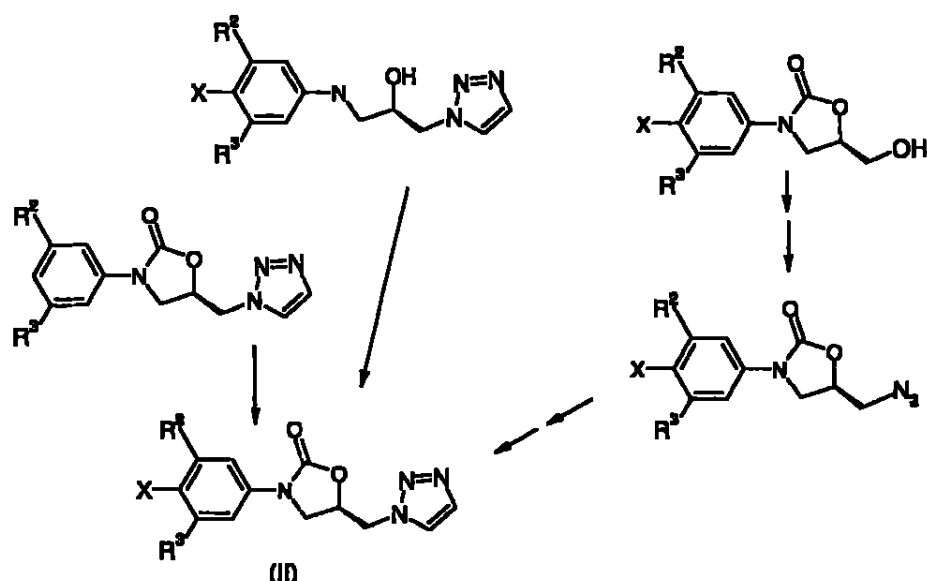
The formation of compounds of formulae (II) and (IIa) as used in b) above



- 5 wherein each X is independently a leaving group useful in palladium [0]coupling, for example chloride, bromide, iodide, trifluoromethylsulfonyloxy, trimethylstannyl, trialkoxysilyl, or a boronic acid residue may be carried out by any method known in the art for assembling such types of compounds, see for example WO 03/022824

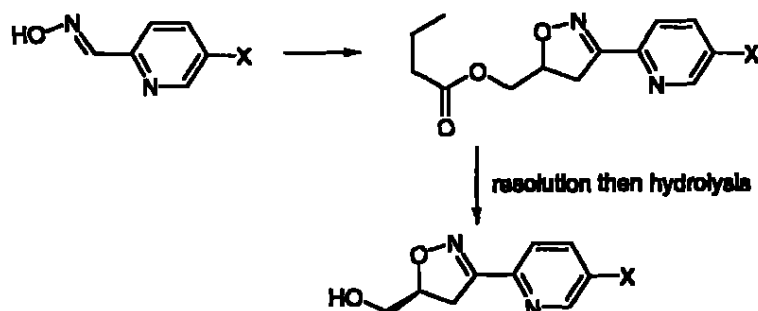
- For example, the 3 ring system of a compound of formula (II) may be assembled in a number of different ways as illustrated below for the unsubstituted triazole. Similar processes may be used for substituted triazoles. It will be appreciated that X in formula (II) as shown in the scheme below may be the same throughout the assembly of the 3 ring system, or may be altered at an appropriate point prior to coupling with the compound of formula (IIa), for example a compound of formula (II) wherein X is I or Br may be converted to a compound where X is a boronic acid or ester, or a trimethylstannyl derivative and then coupled with a compound of formula (IIa) with a suitable substituent X, for example Br or I. Alternatively, a compound of the formula (IIa) wherein X is a boronic acid or ester, or a trimethylstannyl derivative, may be reacted with a compound of formula (II) wherein X is a suitable halo derivative such as I or Br

-36-

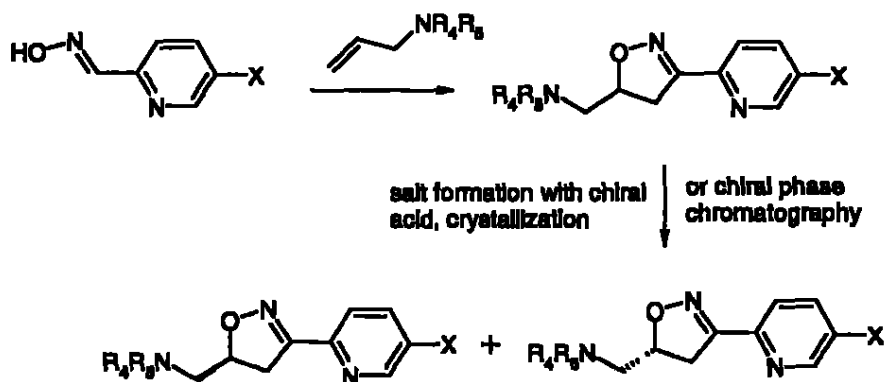


Compounds of formula (IIa) may be derived from an oxime substituted pyridine derivative as shown below, wherein X is Br or I. The oxime derivative itself may be derived from simple halo-pyridine derivatives via aldehydo-halopyridines. Where a single enantiomer is required, the chiral centre on the isoxazole ring may be introduced by any means known in the art, for example by resolution of an ester group, for instance using an enzyme such as a lipase to achieve selectivity. This process is illustrated below for a butyl ester, however it will be appreciated that other alkyl or alkenyl esters may be used, and that resolution and hydrolysis may be achieved in a single step by enzyme catalysed selective ester hydrolysis. It will also be appreciated that resolution could be achieved by enzyme catalysed esterification of a hydroxy group, followed by hydrolysis to give the chiral alcohol shown below. The hydroxy group can then be elaborated to give the required compound of formula (IIa). It will be appreciated that X in formula (IIa) as shown in the scheme below may be the same throughout the assembly of the two ring system, or may be altered at an appropriate point prior to coupling with the compound of formula (II).

-37-

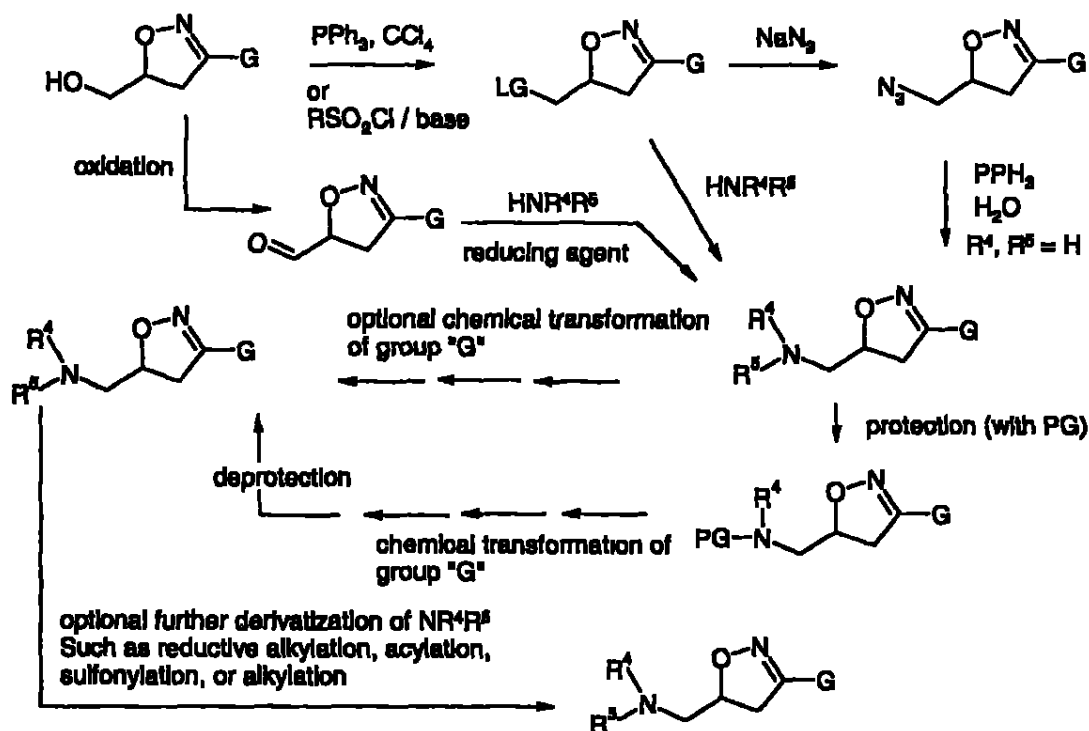


The above mentioned cyclization may alternatively be carried out with an allylic amine derivative to directly give an amine derivative as in the sequence below. Additionally, it is well known that racemic mixtures of amines can be resolved by salt formation with a chiral acid such as camphorsulfonic acid followed by crystallization. The isomers can alternatively be resolved utilizing chiral phase chromatography.

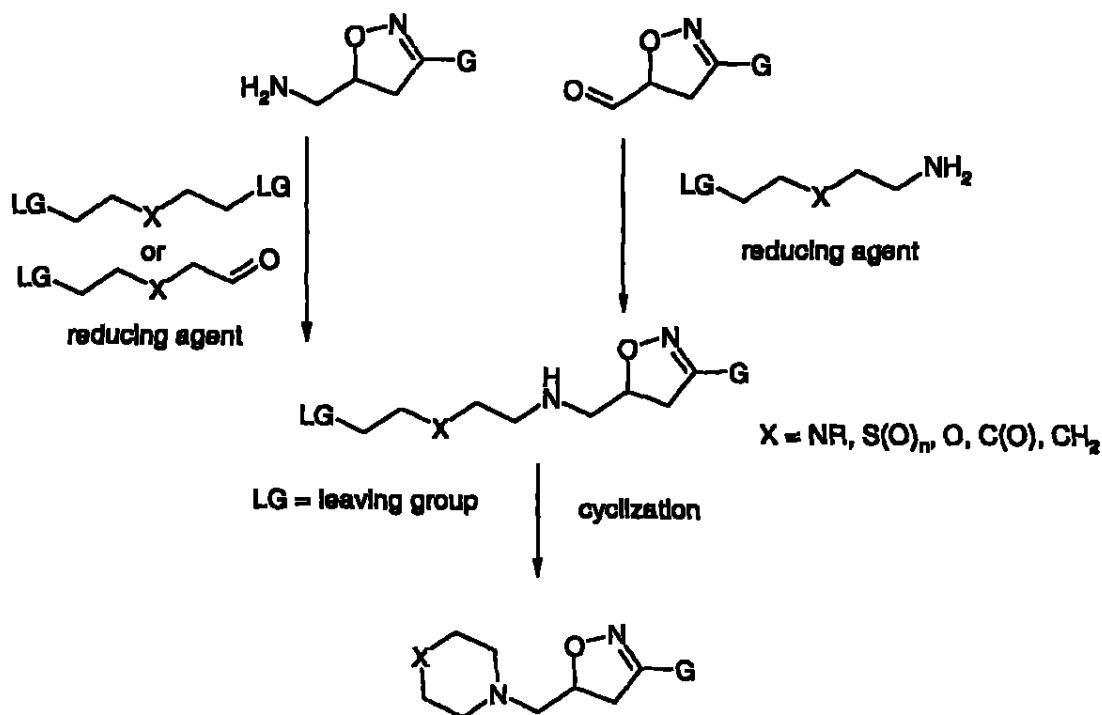


Conversion of the hydroxy group in the intermediates shown above into the NR^4R^5 substituent may be carried out as shown in the sequence below. Alternative precursors to the NR^4R^5 substituent are for example the azido, phthalimido, halo [or other leaving group (LG) such as a mesylate or tosylate ester].

It will be appreciated that the synthetic sequences shown in the scheme below may be applied at any appropriate stage during the assembly of the compound and thus that G in the schemes below may represent suitably substituted pyridyl, pyridyl-phenyl, pyridyl-phenyl-oxazolidinone or pyridyl-phenyl-oxazolidinone-methyltriazole ring systems,



Compounds where NR^4R^5 together form a ring can alternatively be assembled as outlined in the sequence below. The cyclization step can alternatively be carried out using an intramolecular reductive alkylation if $\text{LG} = \text{aldehyde}$.



44



Compounds of the formula (IIa) wherein X is a boronic acid or ester and Y is NR^4R^5 are novel and form an independent aspect of the invention. Particular compounds of this aspect of the invention are compounds of the formula (IIa) wherein R^4 and R^5 are as defined in 5 any of the aspects or embodiments of the invention described hereinbefore or hereinafter. Compounds of the formula (IIa) wherein X is a halogen and Y is OR^4 are novel and form an independent aspect of the invention. Particular compounds of this aspect of the invention are Intermediates 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26 and 31.

It will be understood that by "X is a boronic acid or ester" means X is the group 10 $-\text{B}(\text{OR}^A)(\text{OR}^B)$, wherein R^A and R^B are independently selected from hydrogen and a (1-4C)alkyl group (such as methyl, ethyl and isopropyl), or R^A and R^B together form a 2 or 3 carbon bridge between the two oxygen atoms attached to the boron atom to form a 5- or 6-membered ring respectively (wherein the 2 or 3 carbon bridge is optionally substituted by 1 to 4 methyl groups, for example to form a 1,1,2,2-tetramethylethylene bridge), or R^A and R^B 15 together form a 1,2-phenyl group (thereby giving a catechol ester).

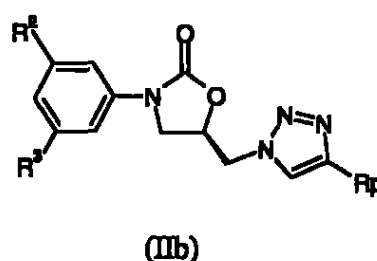
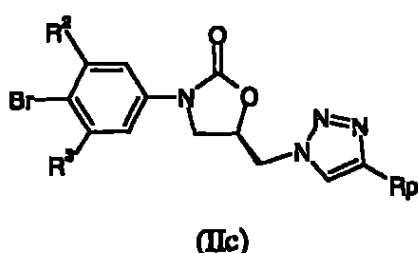
The removal of any protecting groups, the formation of a pharmaceutically-acceptable salt and/or the formation of an in-vivo hydrolysable ester or amide are within the skill of an ordinary organic chemist using standard techniques. Furthermore, details on these steps, for example the preparation of in-vivo hydrolysable ester prodrugs has been provided, for 20 example, in the section above on such esters.

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using an optically active starting material (formed, for example, by asymmetric induction of a suitable reaction step), or by resolution of a racemic form of the compound or intermediate using a standard procedure, or 25 by chromatographic separation of diastereoisomers (when produced). Enzymatic techniques may also be useful for the preparation of optically active compounds and/or intermediates.

Similarly, when a pure regioisomer of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure regioisomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the regioisomers or intermediates using a standard 30 procedure.

Compounds of the formula (II) wherein $\text{X} = \text{Br}$ (formula (IIc)) may be made from

compounds of the formula (II) wherein X = H (formula (IIb) by direct bromination of a solution of the compound of formula (IIb) using bromine generated in situ from a bromate, a bromide and an acid (wherein R² and R³ are independently H or F and R_p is selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, cyanomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and -Si[(1-4C)alkyl]₃)



It will be appreciated that producing bromine in the reaction medium, for example by the reaction between a bromate, a bromide and acid, according to the reaction



is a convenient way to circumvent problems associated with degradation of bromine solutions with time

Conveniently, the acid and bromide may be provided together by use of hydrobromic acid. Suitably the bromide is added as a solution in water, for example an aqueous solution of hydrobromic acid, such as a 48% w/w aqueous hydrobromic acid solution. Any convenient concentration of such a solution may be used.

Conveniently the bromate is an alkali metal bromate, such as potassium bromate or sodium bromate. Suitably the bromate is added as a solution in water.

The compound of formula (IIb) may be dissolved in any suitable organic solvent. In this context, suitable means that the organic solvent must be miscible with water and must not react with the other reagents.

A suitable solvent is acetic acid. The compound of formula (IIb) may be dissolved in a mixture of said suitable organic solvent, such as acetic acid, and water.

Conveniently, the aqueous solution of bromide is added to the solution of the compound of formula (IIb), then the solution of bromate is added.

The reaction between bromate and bromide in the presence of acid is exothermic. Conveniently, a vessel containing the reaction mixture may be cooled, for instance in an ice-

bath, but maintenance at a particular temperature is not essential for the yield or quality of the product produced. Conveniently a vessel containing the reaction mixture is cooled in an ice-bath such that the temperature of the reaction ranges between 10 and 30°C during the addition of bromate.

5 Suitably slight molar excesses of bromate and bromide are used in comparison to the quantity of the compound of formula (IIb) used.

 The rate of addition of the bromate solution is not critical. Conveniently, it is added at a rate such that the temperature of the reaction is maintained between 10 and 30°C during the addition of bromate.

10 The reaction mixture may be stirred, for example at about ambient temperature, until the reaction is complete. Typically, the reaction may take 3-4 hours to complete, including the time required for addition of bromate.

 After the reaction is complete, it is desirable to remove any excess bromine generated before isolation of the product. Conveniently this may be achieved by addition of a solution
15 of metabisulfite, for example a solution of sodium metabisulfite in water. Sufficient metabisulfite is added to react with any residual bromine.

 The product may be isolated by any convenient means, for example by filtration from the reaction mixture, or by dissolution into another organic solvent and appropriate washing and evaporation. If the product solidifies from the reaction mixture, it may be convenient to
20 re-dissolve it (for example by heating the solution, for example to about 80-85 °C) and allow crystallisation in a controlled manner.

 According to a further feature of the invention there is provided a compound of the invention, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

25 According to a further feature of the present invention there is provided a method for producing an antibacterial effect in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof.

30 The invention also provides a compound of the invention, or a pharmaceutically-

acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof, for use as a medicament, and the use of a compound of the invention of the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antibacterial effect in a warm blooded animal, such as man

5 In order to use a compound of the invention, an in-vivo hydrolysable ester or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, including a pharmaceutically-acceptable salt of an in-vivo hydrolysable ester, (hereinafter in this section relating to pharmaceutical composition "a compound of this invention") for the therapeutic (including prophylactic) treatment of mammals including humans, in particular in treating infection, it is normally formulated in
10 accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the invention, an in-vivo hydrolysable ester or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, including a pharmaceutically-acceptable salt of an in-vivo hydrolysable ester, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier

15 The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration as eye-drops, for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for
20 administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, sub-lingual, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing)

In addition to the compounds of the present invention, the pharmaceutical composition
25 of this invention may also contain (ie through co-formulation) or be co-administered (simultaneously, sequentially or separately) with one or more known drugs selected from other clinically useful antibacterial agents (for example, β -lactams, macrolides, quinolones or aminoglycosides) and/or other anti-infective agents (for example, an antifungal triazole or amphotericin) These may include carbapenems, for example meropenem or imipenem, to
30 broaden the therapeutic effectiveness Compounds of this invention may also be co-formulated or co-administered with bactericidal/permeability-increasing protein (BPI)

products or efflux pump inhibitors to improve activity against gram negative bacteria and bacteria resistant to antimicrobial agents. Compounds of this invention may also be co-formulated or co-administered with a vitamin, for example Vitamin B, such as Vitamin B2, Vitamin B6, Vitamin B12 and folic acid. Compounds of the invention may also be formulated
5 or co-administered with cyclooxygenase (COX) inhibitors, particularly COX-2 inhibitors.

In one aspect of the invention, a compound of the invention is co-formulated with an antibacterial agent which is active against gram-positive bacteria.

In another aspect of the invention, a compound of the invention is co-formulated with an antibacterial agent which is active against gram-negative bacteria.

10 In another aspect of the invention, a compound of the invention is co-administered with an antibacterial agent which is active against gram-positive bacteria.

In another aspect of the invention, a compound of the invention is co-administered with an antibacterial agent which is active against gram-negative bacteria.

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using
15 conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents. A pharmaceutical composition to be dosed intravenously may contain advantageously (for example to enhance stability) a suitable bactericide, antioxidant or reducing agent, or a suitable sequestering agent.

20 Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid, binding agents such as starch, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc, preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as
25 ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the
30 active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium

phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia, dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame)

Only suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of

UK

50

oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial
5 esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol,
10 propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which
15 have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol. Solubility enhancing agents, for example cyclodextrins may be used.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional
20 pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in
25 Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch, Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral
30 administration to humans will generally contain, for example, from 50 mg to 5 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary

from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition Dosage unit forms will generally contain about 200 mg to about 2 g of an active ingredient For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch, Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990

A suitable pharmaceutical composition of this invention is one suitable for oral administration in unit dosage form, for example a tablet or capsule which contains between 1mg and 1g of a compound of this invention, preferably between 100mg and 1g of a compound Especially preferred is a tablet or capsule which contains between 50mg and 800mg of a compound of this invention, particularly in the range 100mg to 500mg

In another aspect a pharmaceutical composition of the invention is one suitable for intravenous, subcutaneous or intramuscular injection, for example an injection which contains between 0.1% w/v and 50% w/v (between 1mg/ml and 500mg/ml) of a compound of this invention

Each patient may receive, for example, a daily intravenous, subcutaneous or intramuscular dose of 0.5 mg/kg¹ to 20 mg/kg¹ of a compound of this invention, the composition being administered 1 to 4 times per day In another embodiment a daily dose of 5 mg/kg¹ to 20 mg/kg¹ of a compound of this invention is administered The intravenous, subcutaneous and intramuscular dose may be given by means of a bolus injection Alternatively the intravenous dose may be given by continuous infusion over a period of time Alternatively each patient may receive a daily oral dose which may be approximately equivalent to the daily parenteral dose, the composition being administered 1 to 4 times per day

In the above other, pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply

Antibacterial Activity.

The pharmaceutically-acceptable compounds of the present invention are useful antibacterial agents having a good spectrum of activity in vitro against standard Gram-positive organisms, which are used to screen for activity against pathogenic bacteria Notably, the

52
57

pharmaceutically-acceptable compounds of the present invention show activity against enterococci, pneumococci and methicillin resistant strains of *S aureus* and coagulase negative staphylococci, together with haemophilus and moraxella strains The antibacterial spectrum and potency of a particular compound may be determined in a standard test system

5 The (antibacterial) properties of the compounds of the invention may also be demonstrated and assessed in-vivo in conventional tests, for example by oral and/or intravenous dosing of a compound to a warm-blooded mammal using standard techniques

The following results were obtained on a standard in-vitro test system The activity is described in terms of the minimum inhibitory concentration (MIC) determined by the

10 agar-dilution technique with an inoculum size of 10^4 CFU/spot Typically, compounds are active in the range 0.01 to 256 $\mu\text{g/ml}$

Staphylococci were tested on agar, using an inoculum of 10^4 CFU/spot and an incubation temperature of 37°C for 24 hours - standard test conditions for the expression of methicillin resistance

15 Streptococci and enterococci were tested on agar supplemented with 5% defibrinated horse blood, an inoculum of 10^4 CFU/spot and an incubation temperature of 37°C in an atmosphere of 5% carbon dioxide for 48 hours - blood is required for the growth of some of the test organisms Fastidious Gram negative organisms were tested in Mueller-Hinton broth, supplemented with hemin and NAD, grown aerobically for 24 hours at 37°C , and with an
20 inoculum of 5×10^4 CFU/well

For example, the following results were obtained for the compound of Example 3

<u>Organism</u>		<u>MIC ($\mu\text{g/ml}$)</u>
Staphylococcus aureus	MSQS	0.5
	MRQR	0.5
25 Streptococcus pneumoniae		0.13
Haemophilus influenzae		8
Moraxella catarrhalis		1
Linezolid Resistant Streptococcus pneumoniae		1

30 MSQS = methicillin sensitive and quinolone sensitive

MRQR = methicillin resistant and quinolone resistant

The activity of the compounds of the invention against MAO-A was tested using a standard in-vitro assay based on human liver enzyme expressed in yeast as described in Biochem
5 Biophys Res Commun 1991, 181, 1084-1088. Compounds of the Examples showed K_i values of $\geq 5 \mu\text{M}$ when measured in such an assay as above. Example 3 showed a K_i value of $>22 \mu\text{M}$. By contrast, Reference Example 16 showed a K_i value of $0.35 \mu\text{M}$.

It will be appreciated that, as described in our patent application WO 03/072575, compounds with 4-alkyl triazoles generally demonstrate lower MAO-A inhibition than the
10 analogous unsubstituted triazole compounds.

Certain intermediates and/or Reference Examples described hereinafter are within the scope of the invention and/or may also possess useful activity, and are provided as a further feature of the invention. A particular example is Reference Example 16.

The invention is now illustrated but not limited by the following Examples in which
15 unless otherwise stated -

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation in-vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration,
- (ii) operations were carried out at ambient temperature, that is typically in the range $18-26^\circ\text{C}$ and without exclusion of air unless otherwise stated, or unless the skilled person
20 would otherwise work under an inert atmosphere,
- (iii) column chromatography was used to purify compounds, either by the flash procedure on normal phase silica gel 60, 230-400 mesh, or by the flash procedure on reverse phase silica gel (C-18, RediSep, Isco, Inc), or by HPLC on reverse phase silica gel (e.g. Waters YMC-ODS AQ, C-18) using a Gilson 215 Platform, unless otherwise stated,
- 25 (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable,
- (v) the structure of the end-products of the invention were generally confirmed by NMR and mass spectral techniques [proton magnetic resonance spectra were generally determined in DMSO-d_6 unless otherwise stated, using a Bruker spectrometer at 300, 400 or 500 MHz, chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane as an
30 internal standard (δ scale) or relative to solvent. Peak multiplicities are shown thus s, singlet,

d, doublet, AB or dd, doublet of doublets, dt, doublet of triplets, dm, doublet of multiplets, t, triplet, m, multiplet, br, broad, mass spectroscopy was performed using a Micromass Quattro Micro mass spectrometer (for ESI) and an Agilent 1100 MSD instrument (for APCI), optical rotations were determined at 589nm at 20°C using a Perkin Elmer Polarimeter 341,

5 (vi) each intermediate was purified to the standard required for the subsequent stage and was characterised in sufficient detail to confirm that the assigned structure was correct, purity was assessed by HPLC, LC-MS, TLC, or NMR and identity was determined by mass spectroscopy and/or NMR spectroscopy as appropriate,

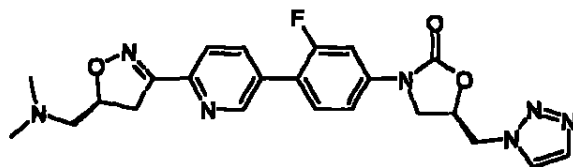
(vii) in which the following abbreviations may be used -

10 DMF is N,N-dimethylformamide, DMA is N,N-dimethylacetamide, TLC is thin layer chromatography, HPLC is high pressure liquid chromatography, MPLC is medium pressure liquid chromatography, DMSO is dimethylsulfoxide, CDCl₃ is deuterated chloroform, MS is mass spectroscopy, ESI is electrospray, EI is electron impact, CI is chemical ionisation, APCI is atmospheric pressure chemical ionisation, EtOAc is ethyl acetate, MeOH is methanol, 15 phosphoryl is (HO)₂-P(O)-O-, phosphuryl is (HO)₂-P-O-, Bleach is "Clorox" 6.15% sodium hypochlorite, EDAC is 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide, THF is tetrahydrofuran, TFA is trifluoroacetic acid, RT is room temperature, ether is diethyl ether, cf = compare, HATU is O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluoro phosphate

20 (viii) temperatures are quoted as °C

(ix) MP carbonate resin is a solid phase resin for use in acid Scavenging, available from Argonaut Technologies, chemical structure is PS-CH₂N(CH₂CH₃)₃⁺ (CO₃²⁻)_{0.5}

Example 1 (5R)-3-[4-(6-((5S)-5-((Dimethylamino)methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-one



5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), dimethylamine (2M solution in THF, 6 ml, 12 mmol) and tetrabutyl

27

55

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

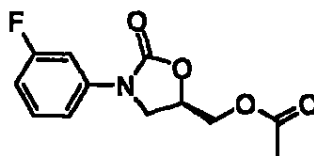
-50-

ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) were combined and warmed in a sealed vial to 100 °C for 5 days. The solution was concentrated and purified by column chromatography (silica gel, 0 to 10 % methanol in dichloromethane) yielding crude [(5*S*)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}dimethylamine as a waxy solid (225 mg). This material (220 mg, 0.77 mmol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 330 mg, 0.85 mmol), potassium carbonate (320 mg, 2.3 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (90 mg, 0.078 mmol) were suspended in DMF (4 ml) and water (0.4 ml). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour and then combined directly with a small portion silica gel. After drying the silica gel under vacuum, the material was submitted directly to column chromatography [silica gel, 1 to 20 % methanol in (20% acetonitrile in dichloromethane)]. The material thus obtained was triturated with methanol/diethyl ether (1:10) followed by filtration and rinsing with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (205 mg) melting point 212 °C.

MS (electrospray) 466 (M+1) for C₂₃H₂₄FN₇O₃

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.50 (s, 6H), 2.89 (bm, 2H), 3.29 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

Intermediate 1. Acetic acid (5*R*)-3-(3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl ester



(5*R*)-3-(3-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (40 g, 0.189 mol, see Upjohn WO 94-13649) was suspended by stirring in dry dichloromethane (400 ml) under nitrogen. Triethylamine (21 g, 0.208 mol) and 4-dimethylaminopyridine (0.6 g, 4.9 mmol) were added, followed by dropwise addition of acetic anhydride (20.3 g, 0.199 mol) over 30 minutes, and stirring continued at ambient temperature for 18 hours. Saturated aqueous sodium bicarbonate (250 ml) was added, the organic phase separated, washed with 2% sodium dihydrogen phosphate, dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated to give the desired product.

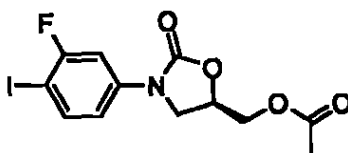
(49.6 g) as an oil

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

NMR(300MHz) (CDCl₃) 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)

5

Intermediate 2 Acetic acid (5R)-3-(3-fluoro-4-iodo-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl ester

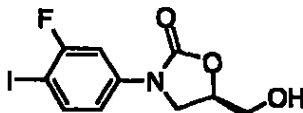


Acetic acid (5R)-3-(3-fluoro-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl ester (Intermediate 1, 15.2 g, 60 mmol) was dissolved in a mixture of chloroform (100 ml) and acetonitrile (100 ml) under nitrogen, and silver trifluoroacetate (16.96 g, 77 mmol) were added. Iodine (18.07 g, 71 mmol) was added in portions over 30 minutes to the vigorously stirred solution, and stirring continued at ambient temperature for 18 hours. As reaction was not complete, a further portion of silver trifluoroacetate (2.64 g, 12 mmol) was added and stirring continued for 18 hours. After filtration, the mixture was added to sodium thiosulfate solution (3%, 200 ml) and dichloromethane (200 ml), and the organic phase separated, washed with sodium thiosulfate (200 ml), saturated aqueous sodium bicarbonate (200 ml), brine (200 ml), dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated. The crude product was suspended in isohexane (100 ml), and sufficient diethyl ether added to dissolve out the brown impurity while stirring for 1 hour. Filtration gave the desired product (24.3 g) as a cream solid.

MS (ESP) 380 (MH^+) for $C_{12}H_{11}FINO_4$

NMR(300MHz) (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)

25 Intermediate 3, (5R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one



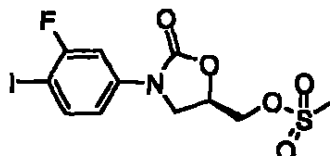
-52-

Acetic acid (5*R*)-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl ester (Intermediate 2, 30 g, 79 mmol) was treated with potassium carbonate (16.4 g, 0.119 mmol) in a mixture of methanol (800 ml) and dichloromethane (240 ml) at ambient temperature for 25 minutes, then immediately neutralised by the addition of acetic acid (10 ml) and water (500 ml). The precipitate was filtered, washed with water, and dissolved in dichloromethane (1.2 L), the solution washed with saturated sodium bicarbonate, and dried (magnesium sulfate). Filtration and evaporation gave the desired product (23 g).

MS (ESP) 338 (MH⁺) for C₁₀H₉FINO₃

NMR (300MHz)(DMSO-d₆) δ 3.53 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 4.07 (t, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.20 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H)

Intermediate 4 [(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ylmethyl methanesulfonate]



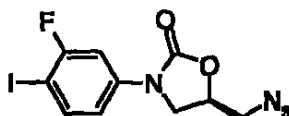
(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 3, 25.0 g, 74.2 mmol) was stirred in dichloromethane (250 ml) at 0 °C. Triethylamine (10.5 g, 104 mmol) was added followed by methanesulfonyl chloride (11.2 g, 89.0 mmol) and the reaction was stirred overnight, slowly warming to room temperature. The yellow solution was diluted with sodium bicarbonate and the compound was extracted using dichloromethane (3x250 ml). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give the desired product as a light yellow solid (30.3 g).

MS (ESP) 416 (MH⁺) for C₁₁H₁₁FINO₅S

¹H-NMR(300MHz)(DMSO-d₆) 3.24 (s, 3H), 3.82 (dd, 1H), 4.17 (t, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.99-5.03 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.83 (t, 1H)

Intermediate 5. (5*R*)-5-(Azidomethyl)-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one

-53-



[(5R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl methanesulfonate (Intermediate 4, 6.14 g, 14.7 mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (50 ml). Sodium azide (1.92 g, 29.6 mmol) was added and the reaction was stirred at 75 °C overnight.

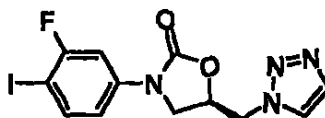
- 5 The yellow mixture was poured into half-saturated sodium bicarbonate and extracted using ethyl acetate. The organic layer was washed three times with water, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated to give the title compound as a yellow solid (4.72 g).

MS (ESP), 363 (MH^+) for $C_{10}H_8FIN_4O_2$

^1H -NMR(300MHz) (DMSO- d_6), 3.72-3.82 (m, 3H), 4.14 (t, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 7.22 (dd,

- 10 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.83 (t, 1H)

Intermediate 6: (5R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



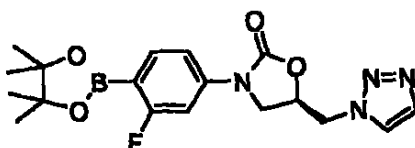
- 15 (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 5, 30.3 g, 72.9 mmol) was stirred in 1,4-dioxane. Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene (40.3 g, 437 mmol) was added and the reaction was heated at 100 °C overnight. The resulting brown mixture was filtered and the desired product was obtained as a light brown solid (14.8 g).

MS (ESP), 389 (MH^+) for $C_{12}H_{10}FIN_4O_2$

- 20 ^1H -NMR(300MHz) (DMSO- d_6), 3.90 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.84 (d, 2H), 5.11-5.18 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.17 (s, 1H)

Intermediate 7: (5R)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

-54-

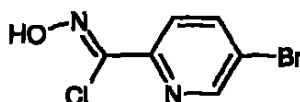


(5R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 6, 2 g, 5.15 mmol), bis(pinacolato)diboron, 2.62 g (10.3 mmol), potassium acetate, 2.5 g (25.5 mmol), and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) dichloromethane complex, 0.38 g (0.52 mmol) were suspended in DMSO, 15 ml. The mixture was heated at 80 °C for 40 minutes to give a clear black solution. Ethyl acetate (150 ml) was then added and the mixture was filtered through celite, washed with saturated brine (2 x 100 ml), dried over sodium sulfate and evaporated. The dark residue was purified by chromatography (silica gel, 40 to 100% ethyl acetate in hexane, followed by 1-5% acetonitrile in ethyl acetate) to give the product as a crystalline tan solid, 1.97 g (98%) (note – highly colored impurities elute ahead of product band, extended elution required to obtain product).
NMR(300MHz) (DMSO-d₆) δ 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.83 (d, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)

Alternatively

(5R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 6, 5 g, 12.9 mmol), pinacolborane, 2.9 ml (20 mmol), triethylamine, 5.4 ml (39 mmol), and trans-dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II), 0.92 g (1.3 mmol) were dissolved in dioxane, 70 ml. The mixture was heated at 100 °C for 90 minutes to give a black solution, which was concentrated, dissolved in ethyl acetate, washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by chromatography (silica gel, 0 to 5% methanol in dichloromethane with 1% triethylamine) to give the product as a light brown solid, 3.1 g

Intermediate 8. 5-Bromo-N-hydroxypyridine-2-carboximidoyl chloride



-55-

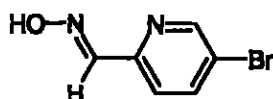
5-Bromopyridine-2-carbaldehyde oxime (49.5 g, 246.3 mmol) was dissolved in DMF (150 ml) followed by addition of *N*-chlorosuccinimide (39.5 g, 295.5 mmol). HCl gas was then bubbled in the solution for 20 seconds to initiate the reaction, which was then allowed to stir for 1 hr. The reaction was poured into distilled water (1 L) and the precipitate was collected by vacuum filtration. The filter cake was washed with distilled water (2 x 500 ml) and then dried overnight in a vacuum oven at 60 °C (-30 inches Hg) to yield the product as a white powder (55 g).

¹H-NMR(300MHz)(CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)

NOTE *Lachrymator*

10

Intermediate 8a. 5-Bromopyridine-2-carbaldehyde oxime

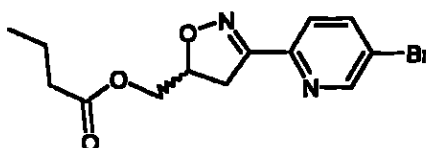


5-Bromo-pyridine-2-carbaldehyde (X. Wang et al, Tetrahedron Letters 41 (2000), 4335-4338) (60 g, 322 mmol) was added to methanol (700 ml) and then water was added (700 ml) followed by addition of hydroxylamine hydrochloride (28 g, 403 mmol). Sodium carbonate (20.5 g, 193.2 mmol) in water (200 ml) was added and the reaction was stirred for 30 minutes. Water (500 ml) was then added and the precipitate was filtered and washed with water (2 x 300 ml) to give the desired product (60 g).

NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (d, 1H), 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H), 11.84 (s, 1H)

20

Intermediate 9 [3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl butyrate



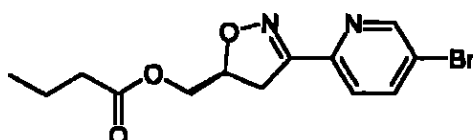
5-Bromo-*N*-hydroxypyridine-2-carboximidoyl chloride (Intermediate 8, 46 g, 195.7 mmol) was added to EtOAc (200 ml) followed by addition of allyl butyrate (145 ml, 1020.4 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (30 ml, 215.8 mmol) in EtOAc (100 ml) was then added dropwise over 1 hour. The reaction was then allowed to stir for 1 hour at 0 °C.

and then EtOAc (1 L) was added. The precipitate was removed by vacuum filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo* to yield the product (65 g)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.81 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H)

5

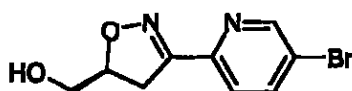
Intermediate 10 [(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl butyrate



(+) Isomer assigned as (5S) based on comparison with Chem. Lett. 1993 p 1847

- 10 Racemic [3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl butyrate (Intermediate 9, 80 g, 0.244 mol) was dissolved in acetone (4 L), and 0.1 M potassium phosphate buffer (pH~7) (4 L) was added with vigorous stirring to give a clear yellow solution. PS-lipase (1.45 g, Sigma cat no L-9156) was added and the mixture was gently stirred at ambient temp for 42 hrs. The solution was divided into 3 equal volumes of ~2.6 L and each was extracted with
- 15 dichloromethane (2 x 1 L), the pooled organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated. The unreacted [(5S)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl butyrate was isolated via flash column chromatography (9:1 hexane:ethyl acetate) as a clear yellow oil, 36.4 g (45.5%)

- 20 **Intermediate 11** [(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol



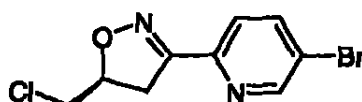
- [(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl butyrate (Intermediate 10, 16.88 g, 0.051 mol) was dissolved in methanol (110 ml). 50% Aqueous sodium hydroxide
- 25 (3.6 ml, 0.068 mol) was added. The solution was stirred at RT for 15 minutes, 1M HCl (75 ml) was added, followed by concentration *in vacuo* to ~100 ml total volume. Water (~50 ml) was added, and the white precipitate was collected and rinsed with water. The filtrate was

-57-

extracted twice with ethyl acetate, the organic layers were pooled, dried over sodium sulfate and evaporated. The solid residue was collected and rinsed with 10 ml hexane/ethyl acetate, then combined with the initial precipitate before drying in vacuo to give the title compound as a white crystalline solid, 12.3 g (93%). Chiral HPLC analysis indicated < 0.5 % of the (-)

5 isomer was present. $[\alpha]_D^{25} = +139$ (c = 0.01 g/ml in methanol)

Intermediate 12: 5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine



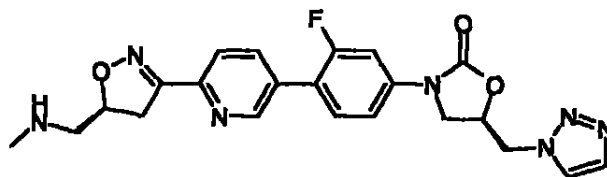
[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (Intermediate 11, 4 g, 16 mmol) was dissolved in dichloromethane (80 ml). Triphenylphosphine (7.0 g, 26.7 mmol)

10 and carbon tetrachloride (9 ml, 93 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was concentrated and purified by flash chromatography (silica gel, 7:3 hexane/dichloromethane) to yield the title product as a white solid (3.9 g).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.42 – 3.73 (m, 4H), 4.98 – 5.08 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.65 (d, 1H).

15

Example 2: (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-[(5S)-5-[(methylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.40 g, 1.45 mmol), methylamine (2M solution in THF, 8 ml, 16 mmol) and tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) were combined and warmed in a sealed vial to 100 °C for 5 days. The solution was concentrated and purified by column chromatography (silica gel, 0 to 10 % methanol in dichloromethane) yielding crude {[(5S)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}methylamine as a waxy solid (160 mg). This material (155 mg, 0.57 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 245 mg, 0.63 mmol),

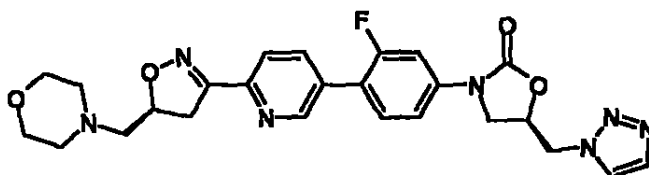
-58-

potassium carbonate (240 mg, 1.74 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (66 mg, 0.057 mmol) were suspended in DMF (3 ml) and water (0.3 ml). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour and then combined directly with a small portion silica gel. After drying the silica gel under vacuum, the material was submitted directly to column chromatography [silica gel, 1 to 20 % methanol in (20% acetonitrile in dichloromethane)]. The material thus obtained was triturated with methanol-diethyl ether (1:10) followed by filtration and rinsing with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (75 mg) melting point 215 °C.

MS (electrospray), 452 (M+1) for $C_{22}H_{22}FN_7O_3$

10 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.57 (s, 3H), 3.14 (d, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H)

15 Example 3 (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



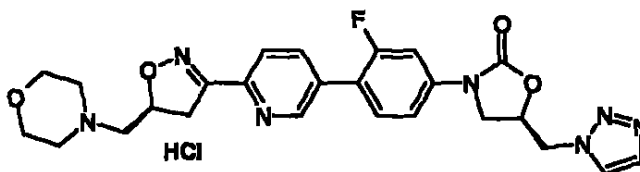
4-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]morpholine (Intermediate 13, 325 mg, 0.99 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 350 mg, 0.90 mmol), potassium carbonate (420 mg, 3.04 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (120 mg, 0.10 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 30 minutes, allowed to cool, and filtered. The solids were rinsed with acetonitrile and the combined filtrate was evaporated, redissolved in acetonitrile and adsorbed on silica gel. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, 1 to 10 % methanol in (20 % acetonitrile in dichloromethane)]. The material thus obtained was stirred with hot methanol (20 ml) and

diluted with diethyl ether (20 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (154 mg) melting point 230 °C

MS (electrospray), 508 (M+1) for $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.47 (bm, 4H), 2.56 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.56 (bm, 4H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

Example 3a. (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one, hydrochloride salt

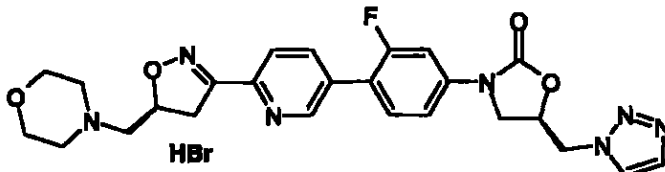


(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Example 3, 1 g, 1.97 mmol), was dissolved in a mixture of acetonitrile (5 ml), methanol (5 ml), DMF (5 ml) and dichloromethane (15 ml), then cooled to 0 °C. Hydrochloric acid (4 M solution in dioxane, 0.5 ml, 2 mmol) was added and the clear solution was diluted with diethyl ether (30 ml) to give a suspension. The solids were collected, rinsed with diethyl ether and dried under vacuum at 50 °C to give the title compound as an off-white solid (909 mg) melting point 242 °C

MS (electrospray), 508 (M+1) for $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (bm, 2H), 3.33 - 3.55 (bm, 4H), 3.72 - 3.88 (bm, 4H), 3.95 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.37 (bm, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.17 (bs, 1H)

Example 3b (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one, hydrobromide salt



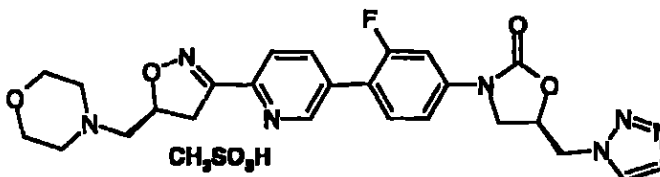
- 5 To a solution of Example 3 (380 mg, 7.5 mmol) in isopropanol/ dichloromethane (1:1, 20 mL) was added under vigorous stirring HBr in acetic acid (33%, 0.3 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue codistilled twice with a mixture of isopropanol/ water (1:1, 2x 5 mL). The residue was dissolved in hot isopropanol/ water (2:1, 20 mL) and product precipitated by addition of cold isopropanol (20 mL). The solid was
- 10 collected by filtration and dried under reduced pressure at 48 °C to give 367 mg of the hydrobromide salt of Example 3 as a colourless solid, mp >280°C (dec.)

MS (electrospray). 508 (M+1) for $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6)** δ 3.20 (bm, 2H), 3.45 – 3.60 (bm, 4H), 3.70 – 3.84 (bm, 4H), 3.92 – 4.01 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.30 (bm, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.13 (bs, 1H)
- 15

Example 3c (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

- 20 **methanesulfonic acid salt**



- (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Example 3, 100 mg, 0.197 mmol), was dissolved in 1:1 acetonitrile: methanol (50 ml) with warming. Methanesulfonic
- 25

-61-

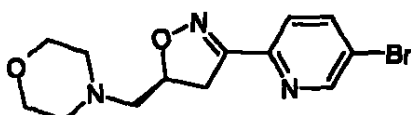
acid (0.5 M solution in methanol, 0.4 ml, 0.2 mmol) was added and the clear solution was concentrated to 10 ml and diluted with ethyl acetate to give a suspension. The solids were collected, rinsed with ethyl acetate and dried under vacuum at 50 °C to give the title compound as an off-white solid (100 mg) melting point. 165 - 168 °C

5 MS (electrospray), 508 (M+1) for C₂₅H₂₆FN₇O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 3.19 (bm, 2H), 3.40 - 3.59 (bm, 4H), 3.64 - 3.82 (bm, 4H), 3.92 - 4.02 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.28 (bm, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H)

10

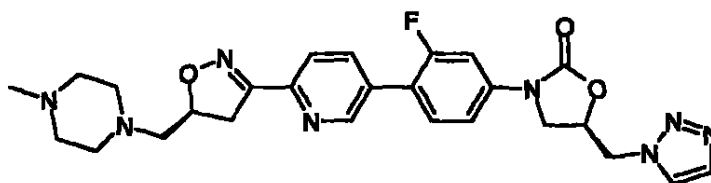
Intermediate 13 4-[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl)morpholine



5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (0.30 g, 1.09 mmol),
15 morpholine (1g, 11.5 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 115 °C for 16 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title product as a waxy yellow solid (345 mg)
MS (electrospray), 327 (M+1) for C₁₃H₁₆BrN₃O₂

20

Example 4 (5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-[(5S)-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



25 1-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-4-methylpiperazine
Intermediate 14, 360 mg, 1.06 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

-62-

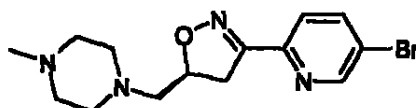
dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 350 mg, 0.90 mmol), potassium carbonate (420 mg, 3.04 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (120 mg, 0.10 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 60 minutes, allowed to cool, adsorbed directly onto silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, 1 to 20 % methanol in (20 % acetonitrile, 1% triethylamine in dichloromethane)]. The material thus obtained was stirred with hot methanol (10 ml) and diluted with diethyl ether (60 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (190 mg) melting point 218 °C.

MS (electrospray). 521 (M+1) for C₂₆H₂₉FN₃O₃

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.22 (bm, 4H), 2.55 (bm, 7H), 3.25 (dd, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.52 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H),

8.81 (s, 1H)

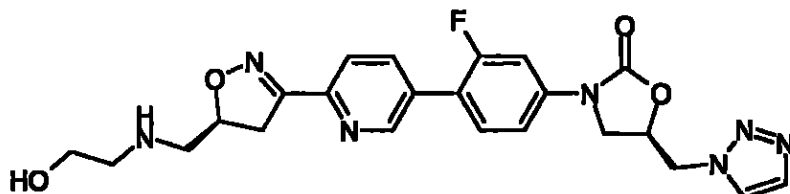
Intermediate 14: 1-([(5*S*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl)-4-methylpiperazine



5-Bromo-2-([(5*S*)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), 1-methylpiperazine (0.9 ml, 10 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 100 °C for 20 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title product as a waxy yellow solid (360 mg).

MS (electrospray). 340 (M+1) for C₁₄H₁₉BrN₄O

Example 5 (5R)-3-[3-Fluoro-4-[6-((5S)-5-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl]phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

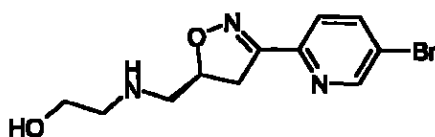


- 5 2-([(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl)amino)ethanol (Intermediate 15, 315 mg, 1.05 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 350 mg, 0.90 mmol), potassium carbonate (420 mg, 3.04 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (120 mg, 0.10 mmol) were suspended in DMF (5
- 10 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 60 minutes, allowed to cool, adsorbed directly onto silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, 1 to 20 % methanol in (20 % acetonitrile, 1 % triethylamine in dichloromethane)]. The material thus obtained was stirred with hot methanol (10 ml) and diluted with diethyl ether (60 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl
- 15 ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (170 mg) melting point 190 °C.

MS (electrospray) 482 (M+1) for C₂₃H₂₄FN₇O₄

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.64 (t, 2H), 2.78 (d, 2H), 3.29 (dd, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.18 (m,
- 20 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

Intermediate 15. 2-([(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl)amino)ethanol



67

69

WO 2005/116021

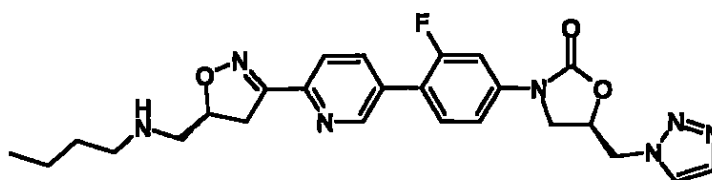
PCT/GB2005/002040

-64-

5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), ethanolamine (0.6 ml, 9.7 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 100 °C for 20 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title product as a waxy yellow solid (315 mg).

MS (electrospray), 301 (M+1) for $C_{11}H_{14}BrN_3O_2$

Example 6. (5R)-3-[4-(6-[(5S)-5-[(Butylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



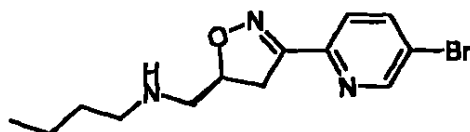
N-{[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}butan-1-amine (Intermediate 16, 335 mg, 1.07 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 350 mg, 0.90 mmol), potassium carbonate (420 mg, 3.04 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (120 mg, 0.10 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 60 minutes, allowed to cool, adsorbed directly onto silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, 1 to 20 % methanol in (20 % acetonitrile in dichloromethane)]. The material thus obtained was stirred with hot methanol (10 ml) and diluted with diethyl ether (60 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (190 mg) melting point 230 °C.

MS (electrospray), 494 (M+1) for $C_{25}H_{28}FN_7O_3$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.06 (d, 2H), 3.35 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

69

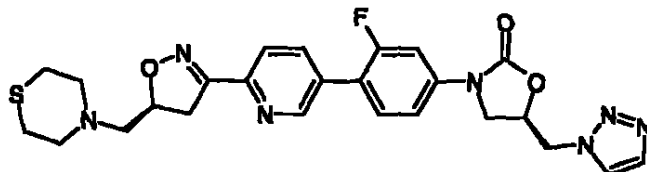
Intermediate 16. N-[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyllbutan-1-amine



5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), *n*-butylamine (1.0 ml, 10 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 100 °C for 20 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title product as a waxy yellow solid (335 mg).

10 MS (electrospray) 313 (M+1) for C₁₃H₁₈BrN₃O

Example 7. (5R)-3-[3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(thiomorpholin-4-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}pyridin-3-yl]phenyl-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



15

4-[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine (Intermediate 17, 280 mg, 0.82 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 349 mg, 0.90 mmol), potassium carbonate (340 mg, 2.46 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (95 mg, 0.082 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour, allowed to cool, and filtered. The filtrate was combined with silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by column chromatography (silica gel, 1 to 10 % methanol/dichloromethane). The material thus obtained was dissolved in warm methanol (5 ml) and dichloromethane (5 ml), the solution was concentrated with heating to 5 ml, and allowed to cool, yielding a precipitate. The solids were filtered and rinsed with methanol, water, again with methanol,

25

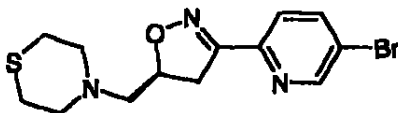
-66-

then diethyl ether and dried in vacuo. The title compound was thus obtained as an off-white solid (150 mg) melting point 222 - 225 °C

MS (electrospray), 524 (M+1) for C₂₃H₂₆FN₇O₃S

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.58 (bm, 6H), 2.75 (bm, 4H), 3.24 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)

Intermediate 17 4-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine



10

5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 1 g, 3.26 mmol), thiomorpholine (3 g, 29 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (3 ml) were combined and warmed to 110 °C for 16 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate, evaporated and purified by flash chromatography (silica gel, 10 to 50% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound as an off-white solid (635 mg)

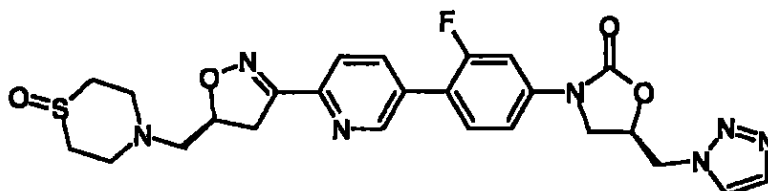
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.57 (bm, 6H), 2.72 (bm, 4H), 3.17 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)

20

-67-

Example 8 (5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-[(5S)-5-[(1-oxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

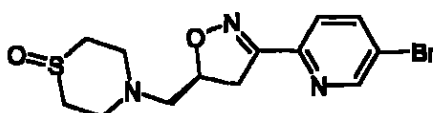


5 4-[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine 1-oxide
(Intermediate 18, 130 mg, 0.36 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-
dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one
(Intermediate 7, 155 mg, 0.40 mmol), potassium carbonate (150 mg, 1.09 mmol), and
tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (42 mg, 0.036 mmol) were suspended in DMF (3
10 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour, allowed to cool, and
filtered. The filtrate was combined with silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material
was purified by column chromatography (silica gel, 1 to 15 % methanol in dichloromethane).
The material thus obtained was dissolved in warm methanol (5 ml) and dichloromethane (5
ml), the solution was concentrated with heating to 5 ml, and allowed to cool, yielding a
15 precipitate. The solids were filtered and rinsed with methanol, then diethyl ether and dried *in vacuo*.
The title compound was thus obtained as an off-white solid (110 mg) melting point
218 - 220 °C.

MS (electrospray), 540 (M+1) for C₂₃H₂₆FN₇O₄S

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.64 - 2.78 (m, 6H), 2.87 (bm, 2H), 3.01 (bq, 2H), 3.26
20 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.19 (m, 1H),
7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s,
1H), 8.82 (s, 1H).

Intermediate 18 4-[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine 1-oxide



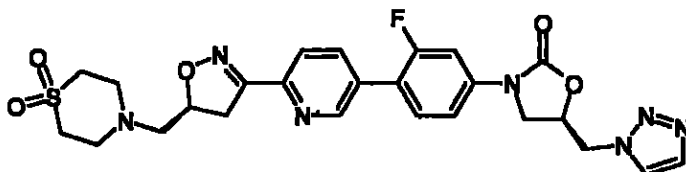
4-[[[(5*S*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine (Intermediate 17, 150 mg, 0.44 mmol) was dissolved in acetonitrile (4 ml) and water (1 ml) and cooled to 0 °C. Solid Oxone® monopersulfate compound [2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄ (160 mg, 0.26 mmol)] was added and the cold bath was removed. The mixture was stirred for 20 minutes, suspended in acetonitrile-methanol (1:1) and filtered. The filtrate was combined with silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by flash chromatography (silica gel, 1 – 50% methanol in dichloromethane) to give the title compound as an off-white solid (130 mg).

MS (electrospray), 359 (M+1) for C₁₃H₁₆N₃O₂S

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.60 - 2.77 (m, 6H), 2.86 (bm, 2H), 3.00 (bq, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.78 (s, 1H)

Example 9: (5*R*)-3-[4-(6-[(5*S*)-5-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-

15 oxazolidin-2-one



4-[[[(5*S*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine 1,1-dioxide (Intermediate 19, 185 mg, 0.49 mmol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

20 (Intermediate 7, 205 mg, 0.53 mmol), potassium carbonate (200 mg, 1.45 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (60 mg, 0.051 mmol) were suspended in DMF (3 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour, allowed to cool, and filtered. The filtrate was combined with silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by column chromatography (silica gel, 1 to 10 % methanol in dichloromethane).

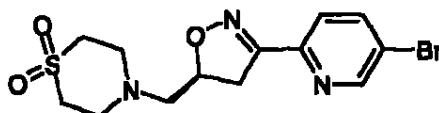
25 The material thus obtained was dissolved in warm ethanol (5 ml) and dichloromethane (5 ml), the solution was concentrated with heating to 5 ml, and allowed to cool, yielding a precipitate. The solids were filtered and rinsed with methanol, water, again with methanol, then diethyl

ether and dried in vacuo. The title compound was thus obtained as an off-white solid (125 mg) melting point 200 - 203 °C

MS (electrospray), 556 (M+1) for C₂₅H₂₆FN₇O₃S

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (m, 2H), 3.06 (m, 8H), 3.26 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H),
5 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd,
1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)

Intermediate 19 4-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine 1,1-dioxide



10

4-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine
(Intermediate 17, 200 mg, 0.56 mmol) was dissolved in acetonitrile (5 ml) and water (2 ml)
and cooled to 0 °C. Solid Oxone® monopersulfate compound [2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄ (620
mg, 1.01 mmol)] was added and the cold bath was removed. The mixture was stirred for 16
15 hours, suspended in acetonitrile-methanol (1:1) and filtered. The filtrate was combined with
silica gel and dried in vacuo. The adsorbed material was purified by flash chromatography
(silica gel, 4 – 20% methanol in dichloromethane) to give an off-white solid (215 mg). This
material was identified as the N-oxide of the title compound.

MS (electrospray), 391 (M+1) for C₁₃H₁₆N₃O₄S

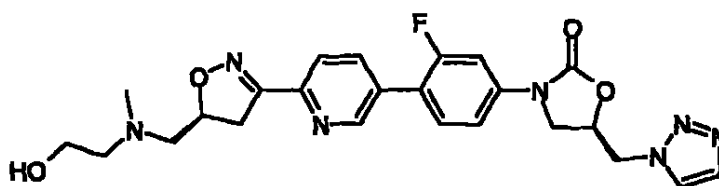
20 Conversion to the title compound was accomplished as follows. The N-oxide prepared above
(205 mg, 0.53 mmol) was combined with triphenylphosphine (250 mg, 0.95 mmol) in DMF (4
ml) and warmed to 80 °C for 15 minutes. The mixture was diluted with ethyl acetate, and
washed with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and ethyl acetate
THF (1:1). The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated. The
25 residue was purified by flash chromatography (silica gel, 10 to 100% ethyl acetate in hexanes)
to give 4-[[[(5S)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiomorpholine
1,1-dioxide as an off-white solid (190 mg).

MS (electrospray), 375 (M+1) for C₁₃H₁₆N₃O₃S

-70-

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 (m, 2H), 3.03 and 3.06 (2 X bm, 8H), 3.20 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)

Example 10: (5R)-3-[3-Fluoro-4-[6-[(5S)-5-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl]phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

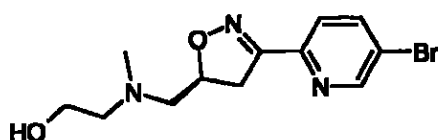


2-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl](methyl)amino]ethanol (Intermediate 20, 335 mg, 1.07 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 420 mg, 1.08 mmol), potassium carbonate (450 mg, 3.26 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (125 mg, 0.108 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 40 minutes, allowed to cool, adsorbed directly onto silica gel and dried *in vacuo*. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, 0 to 20 % methanol in (20 % acetonitrile, 1 % triethylamine in dichloromethane)]. The material thus obtained was crystallized from methanol, collected and rinsed with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (70 mg) melting point 153 - 156 °C.

MS (electrospray) 496 (M+1) for C₂₄H₂₆FN₇O₄

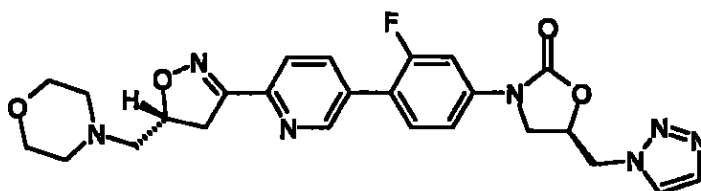
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 2.48 (bm, 2H), 2.63 (bm, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.47 (bq, 2H), 3.51 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.37 (bm, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

Intermediate 20 2-[[[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl] (methyl)amino]ethanol



- 5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), 2-(methylamino)ethanol (0.9 ml, 11.2 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 110 °C for 3.5 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title compound as a thick yellow oil (335 mg).
- 10 **MS (electrospray)**, 315 (M+1) for C₁₂H₁₆BrN₃O₂

Example 11 (5R)-3-[3-Fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morpholin-4-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}pyridin-3-yl]phenyl-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



- 4-[[[(5R)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]morpholine (Intermediate 23, 320 mg, 0.98 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (400 mg, 1.03 mmol), potassium carbonate (Intermediate 7, 450 mg, 3.26 mmol), and
- 20 tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (120 mg, 0.10 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 60 minutes, allowed to cool, and filtered. The solids were rinsed with acetonitrile and the combined filtrate was adsorbed on silica gel. The adsorbed material was purified by column chromatography (silica gel, 1 to 10 % methanol in dichloromethane). The off-white solid thus obtained (430 mg) was dissolved
- 25 in hot dioxane (30 ml) and treated with HCl (4M solution in dioxane, 0.25 ml, 1 mmol) to give a suspension, which was diluted with diethyl ether (50 ml) followed by filtration and

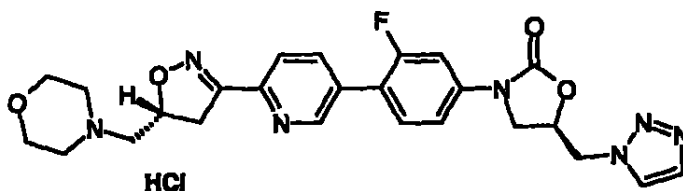
-72-

rinsing with diethyl ether. The hydrochloride salt of the title compound was thus obtained as an off-white solid (400 mg) melting point. 239 - 245 °C

MS (electrospray), 508 (M+1) for $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (bm, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.49 (bm, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.96 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.55 (bs, 1H)

Example 11a. (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one, hydrochloride salt

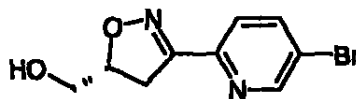


(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Example 11, 430 mg, 0.85 mmol) was dissolved in hot dioxane (30 ml) and treated with HCl (4M solution in dioxane, 0.25 ml, 1 mmol) to give a suspension, which was diluted with diethyl ether (50 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether. The title compound was thus obtained as an off-white solid (400 mg) melting point. 239 - 245 °C

MS (electrospray), 508 (M+1) for $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (bm, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.49 (bm, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.96 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.55 (bs, 1H)

Intermediate 21. [(5R)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol



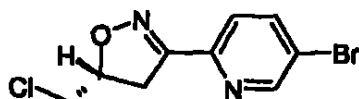
-73-

(*R,S*)-[3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (prepared by hydrolysis of Intermediate 9, 3.1 g) was dissolved in hot methanol (25 ml), it was then separated by chiral column (Chiral Pak AS) eluting with 30% isopropanol in hexanes. The title compound [(*-*) isomer, 1.5 g] which eluted first from the column was collected along with the (*+*) isomer (second peak, 1.18 g). Chiral HPLC analysis indicated < 2 % of the (*+*) isomer was present. $[\alpha]_D = -125^\circ$ ($c = 0.0076$ g/ml in methanol).

Alternative preparation of Intermediate 21.

Racemic [3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl butyrate (Intermediate 9, 140 mg, 0.43 mmol) was dissolved in acetone (10 ml), and 0.1 M potassium phosphate buffer (pH ~7) (10 ml) was added with vigorous stirring to give a clear yellow solution. PS-lipase (2 mg, Sigma cat no L-9156) was added and the mixture was gently stirred at ambient temp for 5 hrs when HPLC analysis indicated 40% conversion. The solution was diluted with water to 40 ml and extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml), the pooled organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was triturated with 3:1 hexane:diethyl ether (2 x 20 ml) to give the title compound as a white powder (35 mg). Chiral HPLC analysis indicated < 0.5 % of the (*+*) isomer was present. $[\alpha]_D = -140^\circ$ ($c = 0.01$ g/ml in methanol).

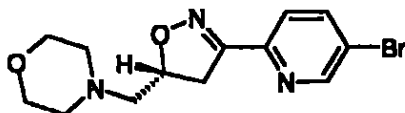
20 Intermediate 22. 5-Bromo-2-[(5*R*)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine



25 [(5*R*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (Intermediate 21, 0.274 g, 1.06 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 ml). Triphenylphosphine (0.8 g, 3.05 mmol) and carbon tetrachloride (0.6 ml, 6.2 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Methanol (0.5 ml) was added, and the solution was concentrated and purified by flash chromatography (silica gel, 5 to 20% ethyl acetate in hexane) to yield the title compound as a white solid (280 mg).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.42 – 3.73 (m, 4H), 4.98 – 5.08 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.65 (d, 1H).

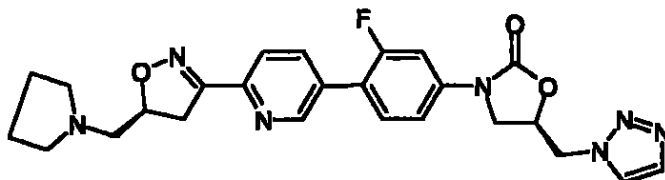
Intermediate 23 4-[(5*R*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methylmorpholine



- 5 5-Bromo-2-[(5*R*)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 22, 0.276 g, 1.0 mmol), morpholine (0.9 ml, 10.3 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (0.9 ml) were combined and warmed to 115 °C for 4 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title compound as a waxy yellow solid (320 mg).

MS (electrospray), 327 (M+1) for C₁₃H₁₆BrN₃O₂

Example 12 (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-[6-[(5*S*)-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl]phenyl)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



- 15 5-Bromo-2-[(5*S*)-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 24, 305 mg, 0.98 mmol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 380 mg, 0.98 mmol), potassium carbonate (400 mg, 2.9 mmol), and
- 20 tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (114 mg, 0.099 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 40 minutes, allowed to cool, filtered and adsorbed on silica gel. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, (1 to 10 % methanol, 0.025 to 0.5 % triethylamine) in dichloromethane]. The material thus obtained was dissolved in dichloromethane (10 ml) and
- 25 diluted with diethyl ether (20 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether to give the free base of the title compound (200 mg). This material was dissolved in methanol

-75-

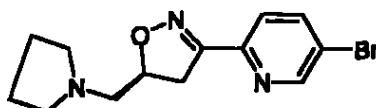
dichloromethane (1.5), HCl (4M solution in dioxane, 0.1 ml) was added, the resulting suspension was diluted with diethyl ether to give a precipitate. The solids were collected, rinsed with diethyl ether, then ethyl acetate and dried in vacuo to give the hydrochloride salt of the title compound as an off-white solid (170 mg) melting point 260 -263 °C

5 MS (electrospray), 492 (M+1) for $C_{23}H_{26}FN_7O_3$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (bm, 2H), 2.02 (bm, 2H), 3.10 (bm, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.49 (bm, 2H), 3.61 (bm, 2H), 3.74 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.93 (bs, 1H)

10

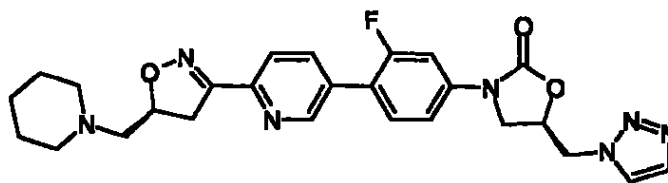
Intermediate 24 5-Bromo-2-[(5S)-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine



5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), pyrrolidine (1 ml, 12 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 85 °C for 16 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title compound as a waxy yellow solid (305 mg)

20 MS (electrospray), 311 (M+1) for $C_{13}H_{16}BrN_3O$

Example 13. (5R)-3-[3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



25 5-Bromo-2-[(5S)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 25, 325 mg, 1.0 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

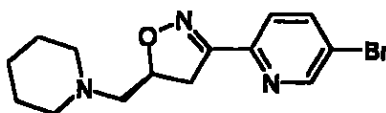
-76-

yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 380 mg, 0.98 mmol), potassium carbonate (400 mg, 2.9 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (114 mg, 0.099 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 40 minutes, allowed to cool, 5 filtered and adsorbed on silica gel. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, (1 to 10 % methanol, 0.025 to 0.5 % triethylamine) in dichloromethane]. The material thus obtained was dissolved in dichloromethane (10 ml) and diluted with diethyl ether (20 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether to give the free base of the title compound (200 mg). This material was dissolved in methanol 10 dichloromethane (1:5), HCl (4M solution in dioxane, 0.16 ml) was added, then diluted with diethyl ether to give a precipitate. The solids were collected, rinsed with diethyl ether, then ethyl acetate and dried in vacuo to give the hydrochloride salt of the title compound as an off-white solid (260 mg) melting point 211-215 °C.

MS (electrospray), 506 (M+1) for C₂₆H₂₃N₇O₃

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (t, 2H), 1.65-1.87 (bm, 4H), 2.99 (bm, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.41 (bt, 1H), 3.51 (bd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.83 (bs, 1H).

20 Intermediate 25 5-Bromo-2-[(5*S*)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine

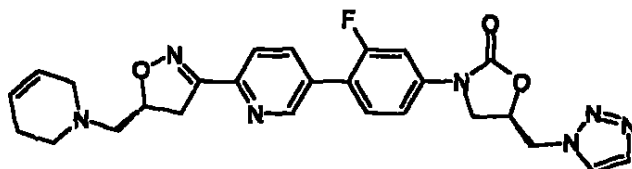


5-Bromo-2-[(5*S*)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), piperidine (1 ml, 10.1 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic 25 amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 85 °C for 16 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title compound as a waxy yellow solid (325 mg).

MS (electrospray) 325 (M+1) for C₁₄H₁₈BrN₃O

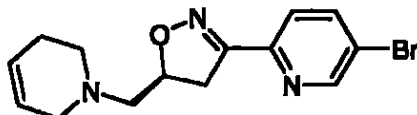
-77-

Example 14. (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(3,6-Dihydropyridin-1(2H)-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



- 5 5-Bromo-2-[(5S)-5-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 26, 330 mg, 1.02 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 380 mg, 0.98 mmol), potassium carbonate (400 mg, 2.9 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (114 mg, 0.099 mmol) were suspended in DMF (5
- 10 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 40 minutes, allowed to cool, filtered and adsorbed on silica gel. The adsorbed material was purified by column chromatography [silica gel, (1 to 10 % methanol, 0.025 to 0.5 % triethylamine) in dichloromethane]. The material thus obtained was dissolved in dichloromethane (10 ml) and diluted with diethyl ether (20 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether to give
- 15 the free base of the title compound (200 mg). This material was dissolved in methanol/dichloromethane (1/5), HCl (4M solution in dioxane, 0.13 ml) was added, then diluted with diethyl ether to give a precipitate. The solids were collected, rinsed with diethyl ether, then ethyl acetate and dried in vacuo to give the hydrochloride salt of the title compound as an off-white solid (230 mg) melting point. 250-255 °C
- 20 **MS (electrospray).** 504 (M+1) for C₂₆H₂₆FN₇O₃
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ. 3.22 (bm, 1H), 3.34-3.62 (m, 6H), 3.74 (bm, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.88 (bm, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H)

Intermediate 26. 5-Bromo-2-[(5S)-5-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine

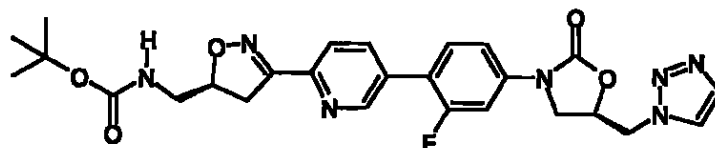


- 5 5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.30 g, 1.09 mmol), 1,2,3,6-tetrahydropyridine (1 ml, 10.9 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (1 ml) were combined and warmed to 90 °C for 16 hours. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated to give crude title compound as a waxy yellow solid (330 mg).

MS (electrospray), 323 (M+1) for C₁₄H₁₆BrN₃O.

Example 15 *tert*-Butyl {[(5S)-3-(5-[2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}

- 15 **carbamate**



- tert*-Butyl {[(3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]carbamate (Intermediate 30, 408 mg, 1.1 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 427 mg, 1.1 mmol), potassium carbonate (456 mg, 3.3 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (64 mg, 0.06 mmol) were suspended in DMF (7.2 ml) and water (0.72 ml). The mixture was heated at 85 °C for 1 hour under nitrogen. The reaction mixture was filtered then purified by column chromatography (silica gel, 100% ethyl acetate to 50% acetonitrile in ethyl acetate). The title compound was thus obtained as yellow crystalline solid (227 mg) melting point 228-230 °C.

MS (electrospray), 536 (M+1) for C₂₆H₂₈FN₇O₅.

27 84

WO 2005/116021

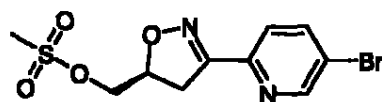
PCT/GB2005/002040

-79-

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37(s, 9H), 3.09-3.33 (m, 2H), 3.33 (m, 2H) 3.45-3.55 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.264-4.32 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H) 4.84-4.87 (m, 2H), 5.14-5.22 (m, 1H), 7.40-7.42 (dd, 1H), 7.56-7.60 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.98-8.00(d, 1H), 8.04-8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

5

Intermediate 27, [(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl methanesulfonate

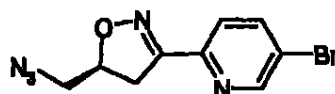


10 [(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methanol (Intermediate 11, 3 g, 11.7 mmol) was added to anhydrous dichloromethane (15 ml) followed by addition of triethylamine (2.27 ml, 16.3 mmol). The solution was allowed to cool to 0 °C followed by drop wise addition of methane sulfonyl chloride (1.08 ml, 1.4 mmol). The reaction was allowed to stir for 2 hours at 0 °C and then aqueous sodium bicarbonate (20 ml) was added.

15 After further extraction with dichloromethane (2 x 20 ml), the organic layers were combined, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to give the desired product (4.8 g)

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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)

20 Intermediate 28, 2-[(5S)-5-(Azidomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-5-bromopyridine



[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl methanesulfonate

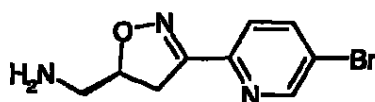
(Intermediate 27, 1.5 g, 4.6 mmol) was added to dimethyl formamide (8 ml) followed by addition of sodium azide (0.6 g, 9.0 mmol). The mixture was heated to 75 °C for six hours and then added to aqueous sodium chloride (10 ml) followed by extraction with ethyl acetate (3 x 20 ml). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to yield the desired product (1.1 g)

85

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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)

Intermediate 29. {[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amine

5

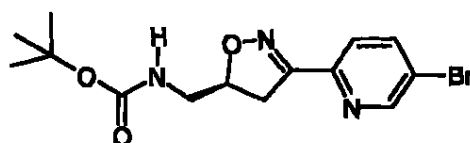


2-[(5S)-5-(Azidomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-5-bromopyridine (Intermediate 28, 2 g, 7.1 mmol) was dissolved in dichloromethane/methanol/water 3/5/2/1 (13 ml) followed by addition of 8 grams of triphenylphosphine bound polystyrene resin (Argonaut Technologies, Inc., Foster City, CA, USA) (1.6 mmol per gram). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours and filtered. The resin was washed with dichloromethane (20 ml) and methanol (10 ml) and then the solvents were concentrated *in vacuo* to give the desired product (1.45 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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)

15

Intermediate 30. *tert*-Butyl {[(3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}carbamate

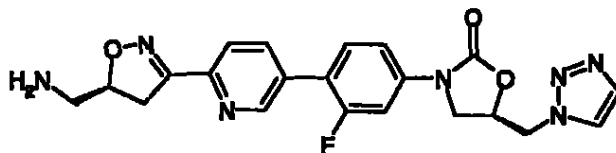


20 {[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amine (400 mg, 1.56 mmol) was dissolved in dichloromethane (4 ml). Saturated aqueous sodium bicarbonate (4 ml) was added to the stirring reaction mixture followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (1g, 4.59 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Dichloromethane and water were added and the layers were separated. The dichloromethane layer was dried over sodium sulfate, evaporated and purified *via* chromatography (silica gel, 10 to 50% ethyl acetate in hexanes). Evaporation of the product containing fractions and drying *in vacuo* yielded the title compound (408 mg).

25

MS (electrospray), 301 (M+1) C₁₄H₁₈BrN₃O₃

Reference Example 16. (5R)-3-(4-(6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

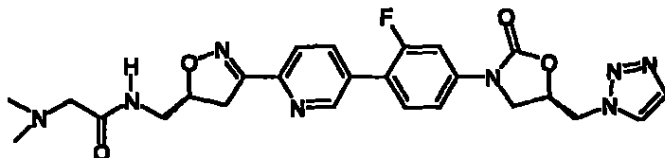


5

tert-Butyl {[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}carbamate (Intermediate 15, 150 mg, 0.29 mmol), was dissolved in DMF/Dioxane (5 ml) followed by slow addition of 4M HCl in dioxane (2.4 ml) and allowed to stir for 18 hours. The product was precipitated with acetonitrile/ether and filtered under nitrogen. The yellow solid was triturated using ether. The title compound was thus obtained as yellow crystalline solid (120 mg) melting point 119-122 °C.

MS (electrospray), 438.2 (M+1) C₂₁H₂₀FN₇O₃
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.91-3.32 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 7.40-7.42 (dd, 1H), 7.56-7.60 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.95-8.01 (d, 1H), 8.04-8.07 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

Example 17. N¹-{[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-N²,N²-dimethylglycinamide hydrochloride



N¹-{[(5S)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-N²,N²-dimethylglycinamide (Intermediate 31, 450 mg, 1.3 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 512 mg, 1.3 mmol), potassium carbonate (539 mg, 3.9 mmol), and

25

87

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

-82-

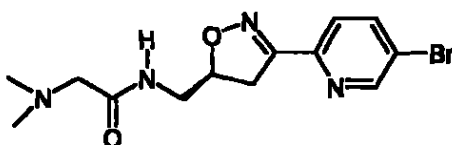
tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (65 mg, 0.05 mmol) were suspended in DMF (8 ml) and water (0.81 ml). The mixture was heated at 85 °C for 1 hour under nitrogen. After reaction completion, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and filtered. The filter cake was washed with methanol. The filtrate was concentrated down and
5 purified by column chromatography (silica gel, 100% ethyl acetate to 30% methanol in ethyl acetate) which yielded N^1 -{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}- N^2,N^2 -dimethylglycinamide (0.435 g)

This material (0.250 g, 0.5 mmol) was dissolved in DMF (3 ml), methanol (10 ml)
10 dichloromethane (5 ml) and acetonitrile (10 ml) followed by addition of 4M HCl in dioxane (0.15 ml, 0.6 mmol) and allowed to stir at room temperature for 25 minutes. Ether (30 ml) was added to the reaction mixture. The solid formed from the ether precipitation was filtered to give the title compound as the hydrochloride salt. Melting point: 202-204 °C

MS (electrospray), 523 (M+1) for $C_{23}H_{27}FN_8O_4$

15 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.43-2.55 (m, 6H), 3.21-3.35 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.14-5.24 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.62 (dd, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98-8.01 (d, 1H), 8.05-8.08 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.78-9.89 (s, 1H)

20 Intermediate 31. N^1 -{[(5*S*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}- N^2,N^2 -dimethylglycinamide

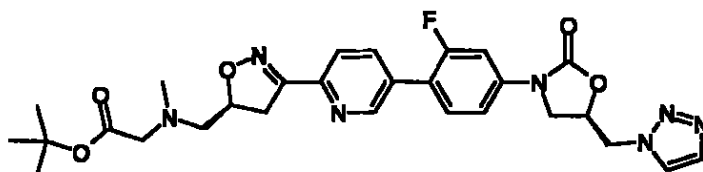


{[(5*S*)-3-(5-Bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amine (Intermediate 29, 410 mg, 1.6 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (5 ml) under nitrogen. Diisopropylethyl
25 amine (0.836 ml, 4.8 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature. In a separate flask, HATU, (670 mg, 1.8 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (2 ml). Dimethyl glycine (165 mg, 1.6 mmol) was added to the reaction mixture containing HATU and allowed to stir for 20 minutes. The amine and diisopropylethyl amine

-83-

mixture was slowly added to the HATU and dimethyl glycine mixture. The reaction mixture was allowed to stir for 18 hours at room temperature under nitrogen. The reaction was worked up using dichloromethane and water. The organic layer was washed with saturated sodium chloride, dried over sodium sulfate, evaporated and purified *via* chromatography (silica gel, 1 to 20% methanol in ethyl acetate). Evaporation of the product containing fractions and drying *in vacuo* yielded the title compound as a solid (450 mg).
 MS (electrospray) 341.0 (M+1) for C₂₇H₃₀BrN₃O

Example 18. *tert*-Butyl N-[[[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-N-methylglycinate

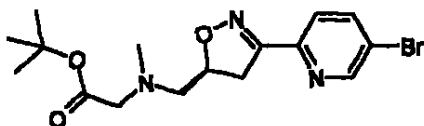


tert-Butyl N-[[[(5*S*)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-N-methylglycinate (Intermediate 32, 275 mg, 0.72 mmol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Intermediate 7, 340 mg, 0.88 mmol), potassium carbonate (300 mg, 2.2 mmol), and tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (88 mg, 0.076 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and water (0.5 ml). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour, allowed to cool, filtered and adsorbed on silica gel. The adsorbed material was purified by column chromatography (silica gel, 0.5 to 5 % methanol in dichloromethane). The material thus obtained was dissolved in hot methanol (3 ml) and diluted with diethyl ether (10 ml) followed by filtration and rinsing with diethyl ether to give the title compound as an off-white solid (254 mg) melting point 180 °C.

MS (electrospray), 566 (M+1) for C₂₈H₃₂FN₇O₃

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.43 (s, 9H), 3.34 (bm, 6H), 3.59 (bs, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)

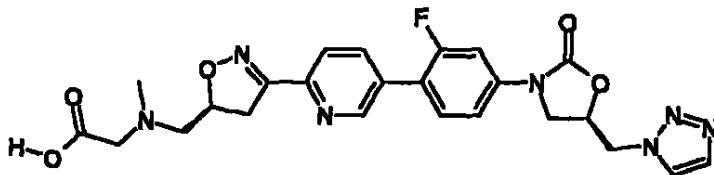
Intermediate 32: *tert*-Butyl *N*-[[(5*S*)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-*N*-methylglycinate



5-Bromo-2-[(5*S*)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 0.40 g, 1.45 mmol), sarcosine *tert*-butyl ester hydrochloride salt (1.3 g, 7.14 mmol), diisopropylethyl amine (2.6 ml, 14.9 mmol), tetrabutyl ammonium iodide (2 mg, catalytic amount) and DMSO (3 ml) were combined and warmed to 105 °C for 2 days. The solution was diluted with water and extracted twice with ethyl acetate. The pooled organic layers were dried over sodium sulfate, evaporated and purified by chromatography (silica gel, 10 to 50% ethyl acetate in hexane) to obtain the title compound as a thick oil (275 mg).

MS (electrospray), 385 (M+1) for C₁₆H₂₂BrN₃O₃

Example 19: *N*-[[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-*N*-methylglycine



15 *tert*-Butyl *N*-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-*N*-methylglycinate (Example 18, 210 mg, 0.37 mmol) was dissolved in acetic acid (6 ml), isopropanol (2 ml) and water (0.5 ml). To the solution was added HCl (4M solution in dioxane, 1 ml, 4 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 hours giving an oily precipitate. Concentrated HCl (0.5 ml, 6 mmol) was added to give a clear solution, which was stirred at room temperature overnight again giving an oily precipitate. The mixture was warmed at 80 °C (giving a clear solution) for 3 hours then concentrated to give a thick yellow oil. The oil was dissolved in water (5 ml) and passed through a disposable extraction column of C18 silica gel (2 g), eluting further with water, then acetonitrile / water. The combined eluent was concentrated to give a yellow residue, which was crystallized from ethanol. The resulting

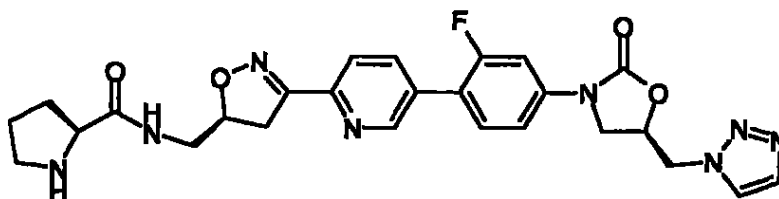
-85-

solid was collected, rinsed with cold ethanol and ether, then dried under vacuum at 50 °C to give the title compound as an off-white solid (155 mg) melting point. 212-218 °C

MS (electrospray), 510 (M+1) for C₂₄H₂₄FN₇O₅

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.92 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 3.47 (bm, 2H), 3.73 (dd, 1H),
 5 3.96 (dd, 1H), 4.12 (bm, 2H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 7.42 (dd,
 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.84 (s,
 1H)

Example 20 N-[[[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-L-prolinamide hydrochloride



(5R)-3-(4-{6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 300 mg, 0.69
 15 mmol), was dissolved in anhydrous DMF (5 ml) while stirring under nitrogen. HATU (286 mg, 0.75 mmol) was added to the reaction mixture followed by the addition of BOC-L-proline (147 mg, 0.69 mmol). Diisopropylethylamine was added (358 ml, 2.03 mmol) and the reaction was allowed to stir for 2 hours at room temperature. After reaction completion, the white precipitate formed during the reaction was filtered to give *tert*-butyl (2S)-2-[[{[(5S)-3-(5-{2-
 20 fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate (153 mg, >90 % purity by LCMS). The filtrate was purified by chromatography (silica gel, elution with 10 % methanol in ethyl acetate to 45 % methanol in ethyl acetate) to give more *tert*-butyl (2S)-2-
 25 [[{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate as a white solid (106 mg) and added to the precipitate solid to yield 259 mg, 0.41 mmol. The solid was dissolved in DMF (1 ml) to which was added 4M HCl in dioxane (4 ml).

-86-

The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours then heated to 60 °C for 1 hour while monitoring by HPLC. The reaction mixture was cooled down to room temperature and the product was precipitated out with acetonitrile. The solid was filtered and washed with ether to give the title product as a yellow solid (100 mg) after drying at 40 °C under vacuum

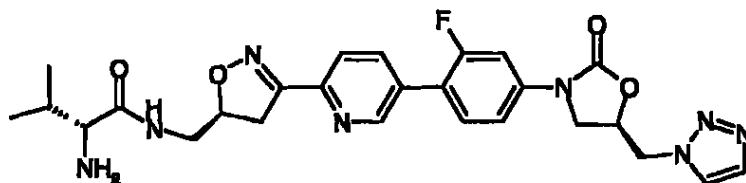
5 for 32 hours

Melting point 246-249 °C

MS (electrospray), 535.5 (M+1) for C₂₆H₂₇FN₈O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (1.58-1.80 m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.14-3.57 (m, 6H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H),
10 5.17-5.20 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H),
8.19 (s, 1H), 8.43-8.59 (m, 1H), 8.82 (m, 2H), 9.77 (s, 1H)

Example 21. N¹-[[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-D-valinamide hydrochloride



15

(5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 300 mg, 0.69 mmol), was dissolved in anhydrous DMF (5 ml) while stirring under nitrogen. HATU (286 mg, 0.75 mmol) was added to the reaction mixture followed by the addition of BOC-D-valine
20 (150 mg, 0.69 mmol). Diisopropylethylamine was added (358 µl, 2.03 mmol) and the reaction was allowed to stir for 2 hours at room temperature. After reaction completion, the reaction mixture was purified by chromatography (silica gel, elution with 10 % methanol in ethyl acetate to 45 % methanol in ethyl acetate) to give *tert*-butyl {(1R)-1-[[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-
25 dihydroisoxazol-5-yl]methyl]amino)carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate as a white solid (221 mg, 0.35 mmol). The solid was dissolved in DMF (1 ml) to which was added 4M HCl in dioxane (4 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours then heated to 60 °C for 1 hour while monitoring by HPLC. The reaction mixture was cooled to room

92

-87-

temperature and the product was precipitated out with acetonitrile. The solid was filtered and washed with ether to give the title product as a yellow solid (132 mg) after drying at 40 °C under vacuum for 32 hours.

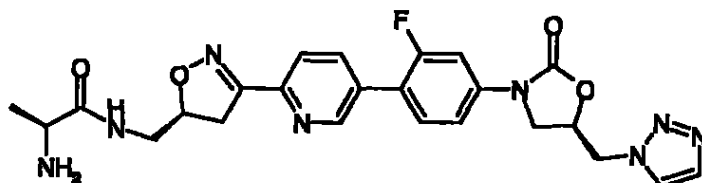
Melting point 130-134 °C

5 MS (electrospray), 537.6 (M+1) for C₂₆H₂₉FN₅O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (m, 6H), 2.07 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.23-3.45 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.98-3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43-8.59 (m, 1H), 8.82 (m, 2H)

10

Example 22 N¹-[[(5S)-3-(5-(2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-L-alaninamide hydrochloride



- 15 (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 300 mg, 0.69 mmol), was dissolved in anhydrous DMF (5 ml) while stirring under nitrogen. HATU (286 mg, 0.75 mmol) was added to the reaction mixture followed by the addition of BOC-L-alanine (130 mg, 0.69 mmol). Diisopropylethylamine was added (358 ml, 2.03 mmol) and the
- 20 reaction was allowed to stir for 2 hours at room temperature. After reaction completion, the reaction mixture was purified by chromatography (silica gel, elution with 10 % methanol in ethyl acetate to 45 % methanol in ethyl acetate) to give *tert*-butyl [(1S)-2-({[(5S)-3-(5-(2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate as a white solid
- 25 (351 mg, 0.58 mmol). The solid was dissolved in DMF (1 ml) to which was added 4M HCl in dioxane (4 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours then heated to 60 °C for 1 hour while monitoring by HPLC. The reaction mixture was cooled to room temperature and the product was precipitated out with acetonitrile. The solid was filtered and

93

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

-88-

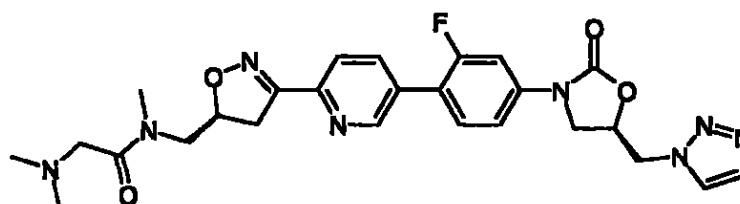
washed with ether to give the title compound as a yellow solid (163 mg) after drying at 40 °C under vacuum for 32 hours

Melting point 242 –244 °C

MS (electrospray). 509.5 (M+1) for C₂₄H₂₃FN₈O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (m, 3H), 3.23-3.45 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.98-3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43-8.59 (m, 1H), 8.82 (m, 2H)

10 Example 23 N¹-[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-N¹,N²,N²-trimethylglycinamide



HATU, (285 mg, 0.75 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (5 ml). Dimethyl glycine (103 mg, 1 mmol) was added and the suspension was stirred for 60 minutes to give a clear solution. (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-[(5S)-5-[(methylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-one, (Example 2, 0.225 g, 0.50 mmol), and diisopropylethylamine (0.3 ml, 1.73 mmol) were added and the reaction mixture was allowed to stir for 3.5 hours at room temperature. The reaction was adsorbed directly onto silica gel and purified via chromatography (silica gel, 0.5% methanol / 0.05% triethylamine to 10% methanol / 1% triethylamine in dichloromethane). Evaporation of the product containing fractions and drying *in vacuo* gave a crude product residue (160 mg). A portion of this material (50 mg) was further purified by preparative reverse-phase HPLC (C18, 5-95% acetonitrile / water with 0.1% trifluoroacetic acid). The product containing fractions were evaporated, dissolved in methanol (5 ml), treated with HCl (0.2M in dioxane, 0.6 ml, 0.12 mmol) and concentrated. The sample was dissolved in methylene chloride / methanol, then diluted with ethyl acetate / ether to give a precipitate. The precipitate was collected, rinsed

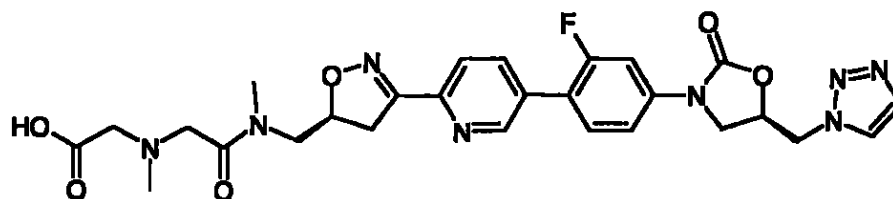
-89-

with ether and dried *in vacuo* to give the hydrochloride salt of the title compound as an off-white solid (27 mg), melting point 122 - 132 °C

MS (electrospray) 537 (M+1) for C₂₆H₂₉FN₈O₄

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.52 - 3.68 (m, 4H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.86 (d, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.57 (bs, 1H)

Example 24. N-[2-[[[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl]-N-methylglycine



tert-Butyl N-[2-[[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl](methyl)amino]-2-oxoethyl]-N-methylglycinate (Intermediate 33, 70 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 ml), then warmed to 55 °C for 1 hour. The solution was concentrated to dryness, dissolved in methanol (1 ml), then ether (15 ml) was added and the resulting suspension was sonicated. The solid was collected, rinsed with ether and dried under vacuum to give the title compound as an off-white solid (55 mg)

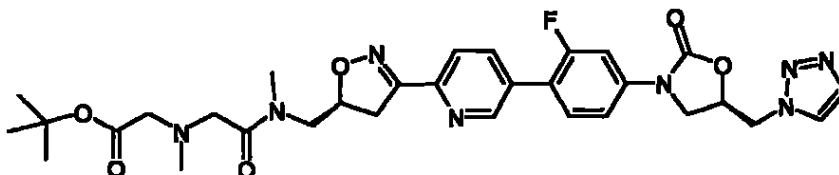
20 Melting point 135 - 145 °C

MS (electrospray) 581 (MH⁺) for C₂₇H₂₉FN₈O₆

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.79 (bs, 3H), 2.99 and 3.03 (2 x s, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 2H), 3.52 - 3.69 (m, 3H), 3.94 (m, 3H), 4.21 (bs, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.95 - 5.08 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (2 x s, 1H)

-90-

Intermediate 33 *tert*-Butyl *N*-(2-[[[(5*S*)-3-(5-[2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]pyridin-2-yl)]-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl)(methylamino)-2-oxoethyl)-*N*-methylglycinate



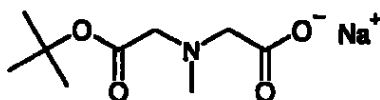
5

(5*R*)-3-[3-Fluoro-4-(6-[(5*S*)-5-[(methylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Example 2, 0.198 g, 0.44 mmol), *N*-(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-*N*-methylglycine sodium salt (Intermediate 33A, 0.200 g, 0.89 mmol), *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.200 g,

10 1.04 mmol), 4-dimethylaminopyridine (5 mg, catalytic amount) and DMF (5 ml) were combined to give a suspension. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature, diluted with ethyl acetate, washed with water, then brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The material was purified by column chromatography (silica gel, 0.5 - 5% MeOH in dichloromethane) to yield the title compound as a thick oil (70 mg).

15 MS (electrospray). 637 (MH⁺) for C₃₁H₃₇FN₅O₆

Intermediate 33A. *N*-(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-*N*-methylglycine sodium salt



Sarcosine ethyl ester hydrochloride (3.2 g, 20.7 mmol) was combined with DMF (10 ml) and
20 diisopropylethyl amine (3.6 ml, 20.7 mmol) and cooled to 0 °C. *t*-Butyl bromoacetate (3 ml, 20.3 mmol) was added giving a suspension after several minutes of stirring at 0 °C. After 20 minutes the cold bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated to yield crude *N*-(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-*N*-methylglycine ethyl ester as a clear light yellow liquid (2.76 g). The crude ethyl ester (1.08 g, 4.67 mmol) was dissolved in ethanol (6 ml). Aqueous sodium hydroxide (5M, 1

25

af 96

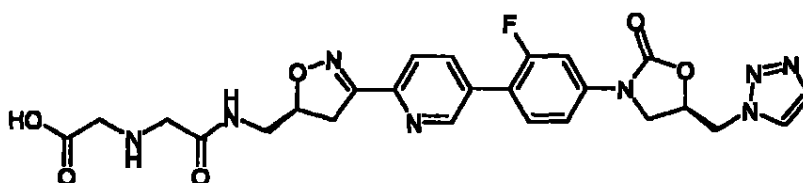
-91-

ml, 5 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 day yielding a suspension. The solid was collected and dried under vacuum to yield the title compound as a white solid (260 mg)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.44 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H)

5

Example 25 N-[2-({[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]glycine



- 10 *tert*-Butyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-[2-({[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]glycinate (Intermediate 34, 157 mg, 0.22 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (8 ml), then warmed to 45 °C for 1 hour. The solution was concentrated to dryness and the residue was dissolved in water (1 ml). The product solution was filtered
- 15 through a small column (2g C18 reverse phase silica, 0 to 100% acetonitrile in water) and the eluent was evaporated. Ethyl acetate (5 ml) was added to the residue followed by sonication to yield a suspension. The solid was collected, rinsed with ether and dried under vacuum to give the title compound as an off-white solid (110 mg)

Melting point 200 – 210 °C

- 20 **MS (electrospray)** 553 (MH⁺) for C₂₃H₂₃FN₈O₆

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (dd, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.55 (dd, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.82 (s, 1H)

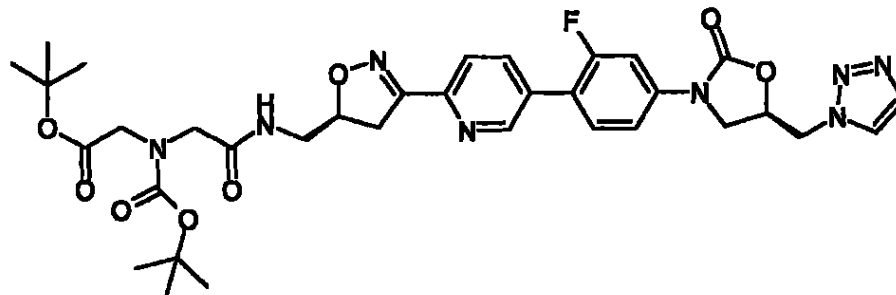
25

WO 2005/116021

PCT/GB2005/002040

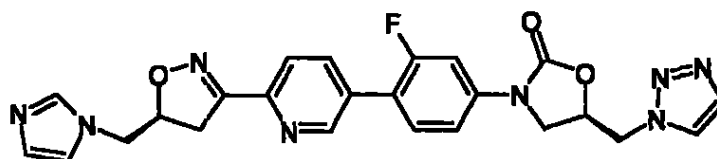
-92-

Intermediate 34. *tert*-Butyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-[2-({[(*5S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(*5R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]amino)-2-oxoethyl]glycinate



- 5 *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)glycine [Tetrahedron Letters 1998, 39, 253] (250 mg, 0.90 mmol), (*5R*)-3-(4-{6-[(*5S*)-5-(aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 197 mg, 0.45 mmol), *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-ethylcarbodiimide hydrochloride (180 mg, 0.94 mmol), 4-dimethylaminopyridine (5 mg, catalytic amount) and DMF (4 ml) were combined and stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, then saturated sodium chloride, dried over sodium sulphate and evaporated. The material was purified by column chromatography (silica gel, 0.5 - 4% MeOH in dichloromethane) to yield the crude title compound as a light yellow solid (157 mg).
- 15 **MS (electrospray)** 709 (MH^+) for $C_{34}H_{41}FN_8O_8$

Example 26. (*5R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(*5S*)-5-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one



20

5-Bromo-2-[(*5S*)-5-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 35, 100 mg, 0.33 mmol), (*5R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-[(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]oxazolidin-2-one (126 mg, 0.33

AK

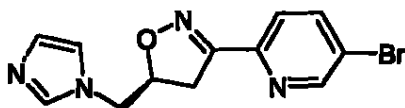
98

-93-

mmol), potassium carbonate (137 mg, 1 mmol) and tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) (19 mg, 0.017 mmol) were combined in DMF (1.8 ml) and distilled water (0.18 ml) then heated to 80 °C for 30 minutes. The reaction mixture was adsorbed directly onto silica gel then purified by column chromatography (silica gel, 0 - 50% MeOH in dichloromethane) to yield the title compound as an off-white solid (70 mg). Melting point: 239 - 242 °C. MS (electrospray) 489 (M+1) for $C_{24}H_{21}FN_5O_3$. ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.19-3.22 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.98-3.98 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.04-5.10 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.56-7.76 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.94-8.06 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.8 (s, 1H).

10

Intermediate 35. 5-Bromo-2-[(5S)-5-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine



5-Bromo-2-[(5S)-5-(chloromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridine (Intermediate 12, 300 mg, 1.09 mmol) was combined with imidazole (700 mg, 10.3 mmol), potassium carbonate (300 mg, 2.17 mmol), tetrabutylammonium iodide (5 mg, catalytic amount) and DMF (1 ml). The mixture was stirred at 80 °C for 3 days, diluted with ethyl acetate, washed with water, dried over sodium sulfate, and evaporated. The material was purified by flash chromatography (silica gel, 0.5 to 5 % methanol in dichloromethane) to give the title compound as a white solid (105 mg).

20

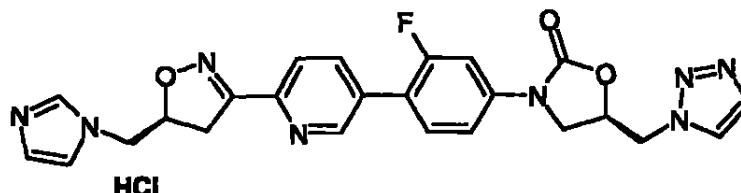
MS (electrospray) 308 (M+1) for $C_{12}H_{11}BrN_4O$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H).

25

-94-

Example 26a (5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one hydrochloride salt



5

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Example 26, 60 mg, 0.13 mmol) was dissolved in DMF dioxane (1 ml 2 ml). 4M HCl in dioxane was added (0.035 ml, 0.14 mmol) at room temperature. The precipitate was filtered and washed with ether (1 ml) to

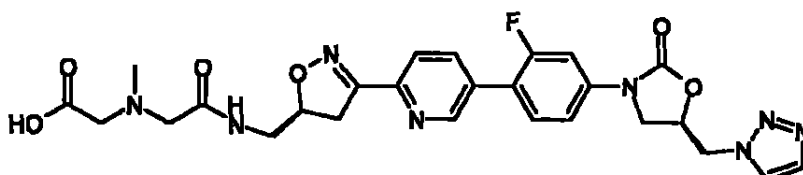
10 yield the title compound as an off-white solid hydrochloride salt (40 mg)

MS (electrospray) 489 (MH⁺) for C₂₄H₂₁FN₅O₃

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.37-3.48 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.88 (m, 4H), 5.24 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.56-7.76 (m, 3H), 7.95-8.10 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

15

Example 27 N-[2-({[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]-N-methylglycine



20 Methyl iminodiacetic acid (800 mg, 5.4 mmol) was dissolved in DMF (10 ml) and water (1 ml) followed by N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide·HCl (140 mg, 0.73 mmol). In a separate vial, (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 200 mg, 0.46 mmol) was dissolved in DMF (5 ml) while stirring

-95-

under nitrogen, then diisopropyl ethyl amine (0.2 ml, 1.6 mmol) was added. The amine reaction mixture was added to the diacetic acid reaction mixture. The resulting mixture was allowed to stir for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate/water. The ethyl acetate layer was dried then concentrated to dryness. The oil obtained was purified by silica gel column (elution with 100% dichloromethane to 100% methanol) (130 mg). The solid was further purified by reverse phase preparative chromatography (C18 – 0%–95% acetonitrile in water, 0.1% trifluoroacetic acid). The title compound was obtained as a yellow solid (73 mg) after drying at 40 °C under vacuum for 24 hours.

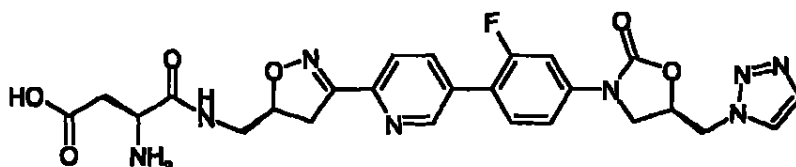
Melting point 185–188 °C

10 MS (electrospray) 567 (M+1) for $C_{26}H_{27}FN_8O_6$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.50 (m, 3H), 3.33–3.46 (m, 10H), 3.47–3.69 (m, 4H), 3.93–3.99 (m, 1H), 4.22–4.33 (m, 1H), 4.86–4.87 (m, 2H), 5.17–5.22 (m, 1H), 7.41–7.43 (dd, 1H), 7.56–7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98–8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.82 (m, 1H)

15

Example 28, N^1 -[[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-L- α -asparagine



tert-Butyl N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)- N^1 -[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-L- α -asparagine (Intermediate 36, 371 mg, 0.52 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The solution was concentrated to dryness, dissolved in methanol (1 ml), then ether (15 ml) was added. The solid was collected, rinsed with ether and dried under vacuum to give the title product as an off-white solid (276 mg).

25

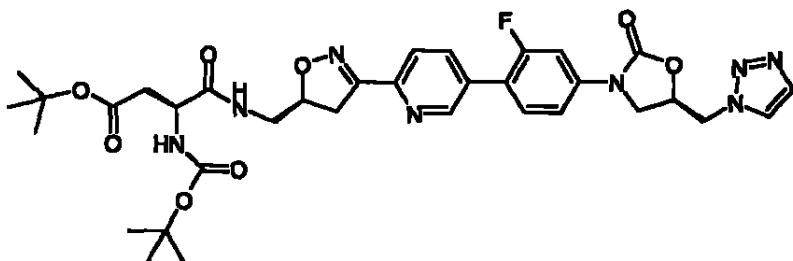
Melting point 224 – 226 °C

MS (electrospray) 553 (M+1) for $C_{25}H_{25}FN_8O_6$

-96-

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.25 (m, 2H), 3.33-3.74 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.41-7.43 (dd, 1H), 7.54-7.74 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.82 (m, 1H)

5 **Intermediate 36** *tert*-Butyl *N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*¹-[[(5*S*)-3-(5-(2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]-L-α-asparaginate



(5*R*)-3-(4-{6-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 287 mg, 0.66 mmol), diisopropyl ethyl amine (0.345 ml, 1.98 mmol), *N*-[(dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (300 mg, 0.79 mmol), *N*-*tert*-butoxycarbonyl-L-aspartic acid 4-*tert*-butyl ester (190 mg, 0.66 mmol) and DMF (3 ml) were combined and stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was absorbed onto silica gel and was purified by silica gel column (elution with 100% dichloromethane to 10% methanol in dichloromethane). The title product was obtained as a yellow solid after drying at 40 °C under vacuum for 24 hours (371 mg).

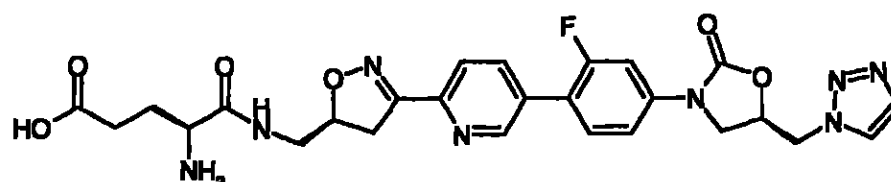
MS (electrospray) 709 (M+1) for C₃₄H₄₁FN₈O₈

20

25

-97-

Example 29 *N*¹-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-L-α-glutamine



tert-Butyl *N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*¹-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-L-α-glutamate (Intermediate 37, 500 mg, 0.69 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The solution was concentrated to dryness, dissolved in methanol (1 ml), then ether (15 ml) was added. The solid was collected, rinsed with ether and dried under vacuum to give the title product as an off-white solid (276 mg).

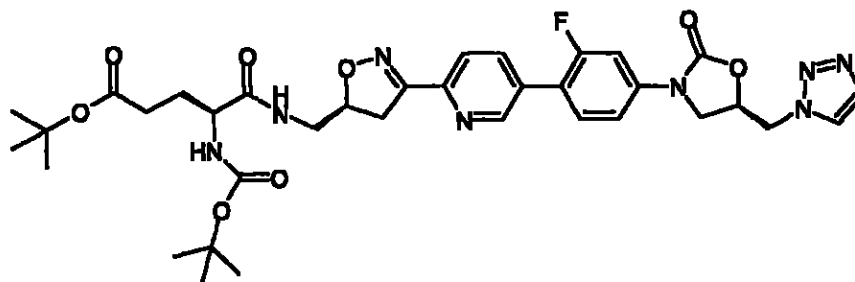
Melting point 215.0 – 217.0 °C

MS (electrospray) 567 (M+1) for C₂₆H₂₇FN₈O₆

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22-1.25 (m, 3H), 3.33-3.74 (m, 8H), 3.95 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.85 (m, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.41-7.43 (dd, 1H), 7.54-7.74 (m, 2H), 7.76 (s, 1H),

7.98-8.08 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.82 (m, 1H)

Intermediate 37 *tert*-Butyl *N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*¹-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-L-α-glutamate



20

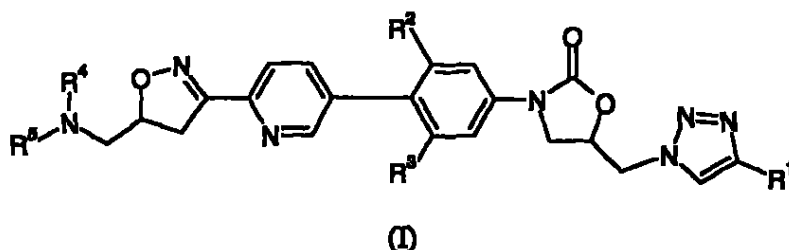
(5*R*)-3-(4-{6-[(5*S*)-5-(Aminomethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-one (Reference Example 16, 287 mg, 0.66 mmol), diisopropyl ethyl amine (0.345 ml, 1.98 mmol), *N*-[(dimethylamino)(3*H*-

-98-

[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylene]-*N*-methylmethanaminium
hexafluorophosphate (300 mg, 0.79 mmol), *N*-*tert*-butoxycarbonyl-L-glutamic acid γ -*tert*-
butyl ester (200 mg, 0.66 mmol) and DMF (3 ml) were combined and stirred at room
temperature for 30 minutes. The reaction mixture was absorbed onto silica gel and was
5 purified by silica gel column (elution with 100% dichloromethane to 10% methanol in
dichloromethane). The title product (500 mg) was obtained as a yellow solid after drying at
40 °C under vacuum for 24 hours.
MS (electrospray) 723 (M+1) for C₃₃H₄₃FN₆O₈

CLAIMS

1 A compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof,



wherein

R^1 is selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, cyanomethyl,

fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methylthio, and (2-4C)alkynyl,

10 R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro and trifluoromethyl,

R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, allyl (optionally substituted on the carbon-carbon double bond by 1, 2 or 3 (1-4C)alkyl groups), methyl, cyanomethyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-

15 4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$],

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$,

or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring and optionally containing 1 or 2 further

20 heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S,

wherein a $-\text{CH}_2-$ group may optionally be replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups,

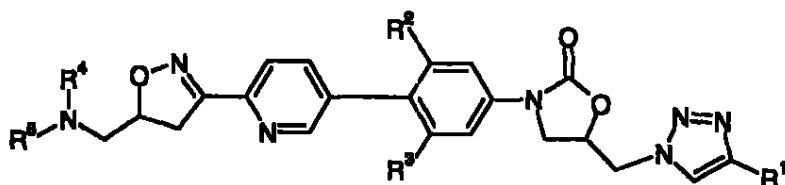
25 or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form an imidazole ring, which ring is optionally substituted on an available carbon by 1 or 2 methyl groups,

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, cyclopropyl (optionally substituted with methyl), carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2

-100-

- substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy; wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy, or R⁶ or R⁷ may form a 4, 5 or 6 membered, carbon-linked saturated heterocyclyl ring, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a -CH₂- group may optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 (1-4C)alkyl, or R⁶ and R⁷ together with a nitrogen to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered, saturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a -CH₂- group may optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or S(O)₂ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen to which R⁶ and R⁷ are attached is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups, provided that R⁴ and R⁵ are not both hydrogen

2 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof



20 wherein

- R¹ is selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, cyanomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methylthio, and (2-4C)alkynyl, R² and R³ are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro and trifluoromethyl, R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen, allyl (optionally substituted on the carbon-carbon double bond by 1, 2 or 3 (1-4C)alkyl groups), methyl, cyanomethyl, carboxymethyl, -CH₂C(O)OR⁶, -CH₂C(O)NR⁶R⁷, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-

-101-

4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, carboxy, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$ and $-NHS(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ and $-SO_2NHR^6$, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclcyl ring and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $S(O)$ or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups, R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, cyclopropyl (optionally substituted with methyl), carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy), or R^6 or R^7 may form a 4, 5 or 6 membered, carbon-linked saturated heterocyclcyl ring, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $S(O)$ or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 (1-4C)alkyl, or R^6 and R^7 together with a nitrogen to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered, saturated heterocyclcyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group may optionally be replaced by a $-C(O)-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $S(O)$ or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen to which R^6 and R^7 are attached is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups, provided that R^4 and R^5 are not both hydrogen.

3 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof, as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein R^1 is selected from hydrogen, chloro, bromo,

methyl and fluoromethyl

4 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof,
5 as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and fluoro

5 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof,
as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R^4 and R^5 are independently selected from
10 hydrogen, methyl, carboxymethyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, azido, cyano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ and $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

15

6 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof,
as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring
20 and optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-\text{CH}_2-$ group may optionally be replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a $\text{S}(\text{O})$ or $\text{S}(\text{O})_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom (providing the nitrogen is not thereby quaternised) by 1 or 2 (1-4C)alkyl groups

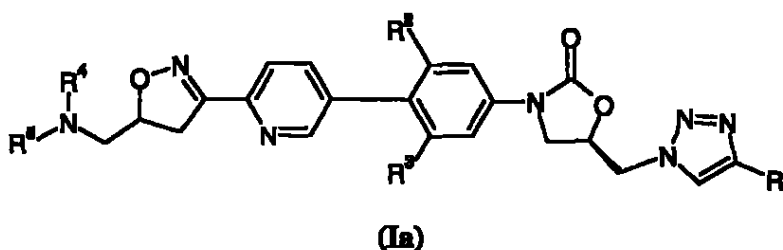
25

7 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof,
as claimed in any one of claims 1 to 6 wherein R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, methyl, cyclopropyl (optionally substituted with methyl), carboxymethyl and (2-4C)alkyl (optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-
30 4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, carboxy, (1-4C)alkoxy and hydroxy, wherein a (1-

-103-

4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino group may optionally be substituted on the (1-4C)alkyl chain with carboxy)

8 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof
5 as claimed in any one of claims 1 to 7 which is a diastereomer of formula (Ia)



10 9 A compound of formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt, or pro-drug thereof
as claimed in any one of claims 1 to 8 selected from

(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(Dimethylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

15

5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-{(5S)-5-[(methylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

20

(5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-{(5S)-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

25 5R)-3-[3-Fluoro-4-[6-{(5S)-5-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}pyridin-3-yl]phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

108 109

-104-

(5R)-3-[4-(6-((5S)-5-[(Butylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-((5S)-5-[(1-oxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

10 (5R)-3-[4-(6-((5S)-5-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-((5S)-5-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]methyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

25 (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(3,6-Dihydropyridin-1(2H)-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorophenyl)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

tert-Butyl {[5S]-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl} carbamate,

201

110

N^1 -{[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}- N^2,N^2 -dimethylglycinamide,

tert-Butyl *N*-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-*N*-methylglycinate,

N-{[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-*N*-methylglycine,

10 *N*-{[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-*L*-prolinamide,

N^1 -{[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-*D*-valinamide,

15

N^1 -{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-*L*-alaninamide,

N^1 -{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}- N^1,N^2,N^2 -trimethylglycinamide,

20 *N*-[2-{[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}(methyl)amino]-2-oxoethyl}-*N*-methylglycine,

25

N-[2-{[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]glycine,

(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one,

30

N-[2-({[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}amino)-2-oxoethyl]-*N*-methylglycine,

- 5 *N*¹-[[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-*L*-α-asparagine,

*N*¹-[[(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}pyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]-*L*-α-glutamine

10

10 A method for producing an antibacterial effect in a warm blooded animal which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the invention as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof

15

11 A compound of the invention as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof, for use as a medicament

- 20 12 The use of a compound of the invention as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antibacterial effect in a warm blooded animal

- 13 A pharmaceutical composition which comprises a compound of the invention as
25 claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically-acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier

- 14 A pharmaceutical composition as claimed in claim 13, wherein said composition
comprises a combination of a compound of the formula (I) and an antibacterial agent active
30 against gram-positive bacteria

-107-

15 A pharmaceutical composition as claimed in claim 14, wherein said composition comprises a combination of a compound of the formula (I) and an antibacterial agent active against gram-negative bacteria

5 16 A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 or pharmaceutically acceptable salts or in-vivo hydrolysable esters thereof, which process comprises one of processes (a) to (j) and thereafter if necessary

i) removing any protecting groups,

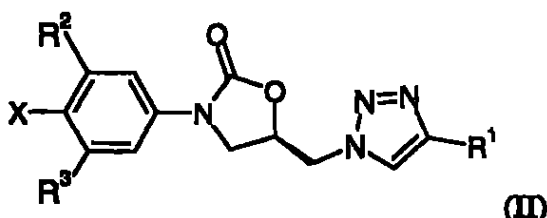
ii) forming a pro-drug (for example an in-vivo hydrolysable ester), and/or

10 iii) forming a pharmaceutically-acceptable salt,

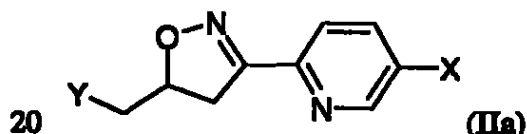
wherein said processes (a) to (j) are as follows (wherein the variables are as defined in Claim 1 unless otherwise stated)

a) by modifying a substituent in, or introducing a substituent into another compound of the invention,

15 b) by reaction of one part of a compound of formula (II)



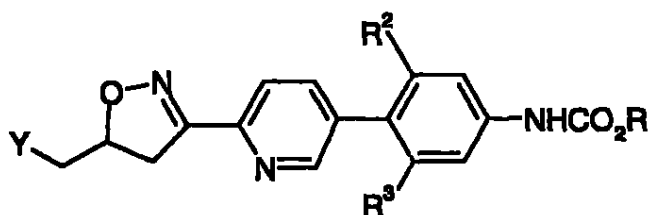
wherein X is a leaving group useful in palladium [0]coupling, with one part of a compound IIa,



20 wherein Y is an amine or amine derivative NR^4R^5 as defined hereinbefore or hereinafter, a synthetic precursor thereof, or a protected derivative (PG = protecting group) thereof and X is a leaving group which may be the same or different from that in compound (II),

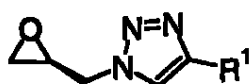
25 c) by reaction of a pyridyl-phenyl carbamate derivative (III)

-108-



(III)

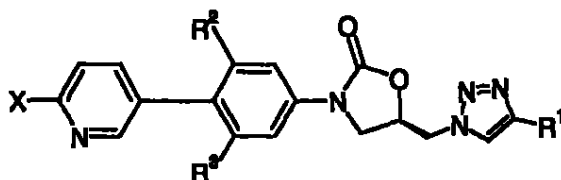
wherein Y is an amine or amine derivative NR^4R^5 as defined hereinbefore, with an appropriately substituted oxirane of formula



5 to form an oxazolidinone ring,

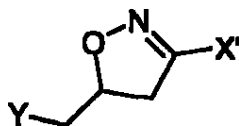
or by variations on this process in which the carbamate is replaced by an isocyanate or by an amine or/and in which the oxirane is replaced by an equivalent reagent $\text{X-CH}_2\text{CH}(\text{O- optionally protected})\text{CH}_2\text{R}_1$ where X is a displaceable group,

10 (d) by reaction of a compound of formula (IV)



(IV)

where X is a replaceable substituent with a compound of the formula (V)



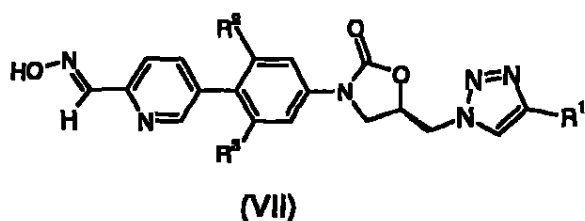
(V)

15

wherein X' is a replaceable substituent and wherein Y is as hereinbefore defined, wherein the substituents X and X' are chosen to be complementary pairs of substituents known in the art to be suitable as complementary substrates for coupling reactions catalysed by transition metals,

20 e) by reaction of an oxime of formula (VII)

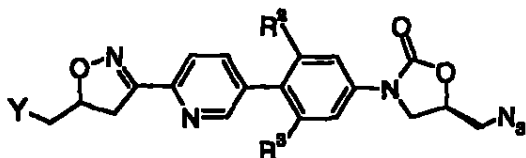
-109-



with a compound of formula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Y}$ (wherein Y is as hereinbefore defined) to form an isoxazoline ring,

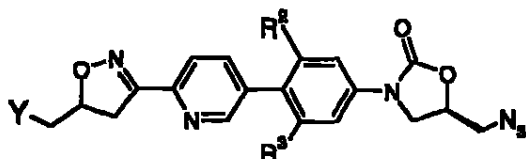
- 5 f) by formation of the triazole ring from a suitably functionalised intermediate in which the isoxazole-pyridyl-phenyl ring system is already formed,

- g) by cycloaddition of an azide of formula



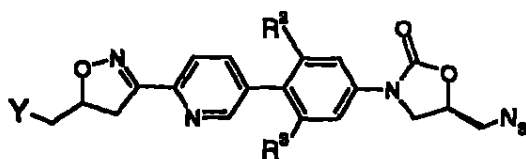
- 10 with an acetylene $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^1$,

- h) by reacting an aminomethyloxazolidinone of formula



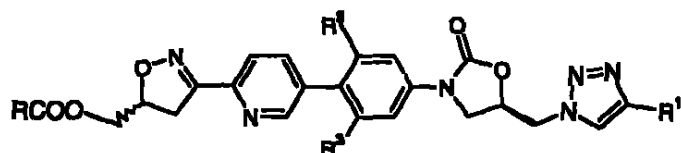
- 15 with an appropriate 1,1-dihaloketone sulfonylhydrazone,

- i) for compounds of formula (I) wherein R¹ is halogen, by reacting an azidomethyl oxazolidinone of formula



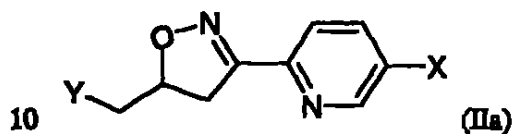
with an appropriate halovinylsulfonyl chloride,

j) by enantioselective esterase hydrolysis of a racemic mixture of esters of formula



5 at the pro-chiral centre to give a hydroxyl group which can be converted into a NR^4R^5 substituent

17 A compound of formula (IIa)



wherein either

a) X is a boronic acid or ester and Y is NR^4R^5 wherein R^4 and R^5 are as defined for formula (I) in claim 1, or

b) X is halogen and Y is $-\text{OR}^4$, wherein R^4 is as defined for formula (I) in claim 1

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/GB2005/002040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/14 A61K31/4192 A61K31/422 A61K31/4427 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/022824 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED , ASTRAZENECA UK LIMITED) 20 March 2003 (2003-03-20) cited in the application claims 1,16, examples 61,65	1-16
X	'3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxaz ol-5-yl'methanol and N-'3-(5-bromopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisox azol-5-ylmethyl'acetamide pages 39-40	17
P,Y	WO 2004/078753 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED , ASTRAZENECA UK LIMITED) 16 September 2004 (2004-09-16) claims 1,13, examples 8-11	1-17

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

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

4 August 2005

Date of mailing of the international search report

16/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 8018 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Schuemacher, A

Handwritten signature/initials.

117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
PCT/GB2005/002040	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/048370 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED , ASTRAZENECA UK LIMITED) 10 June 2004 (2004-06-10) claims 1,15, examples 1-4	1-17
P,Y	WO 2004/048392 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED , ASTRAZENECA UK LIMITED) 10 June 2004 (2004-06-10) claims 1,13	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International application No.
PCT/GB2005/002040

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☒ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

118

119

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PC1/US2005/002040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03022824	A1	20-03-2003	AT 299502 T 15-07-2005
		BR 0212458 A 19-10-2004	
		CA 2459766 A1 20-03-2003	
		EP 1427711 A1 16-06-2004	
		HU 0401005 A2 30-08-2004	
		JP 2005507386 T 17-03-2005	
		MX PA04002303 A 29-06-2004	
		NZ 531621 A 24-06-2005	
		US 2005107435 A1 19-05-2005	
WO 2004078753	A1	16-09-2004	NONE
WO 2004048370	A1	10-06-2004	AU 2003302403 A1 18-06-2004
WO 2004048392	A1	10-06-2004	AU 2003302404 A1 18-06-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
Diciembre 8, 2005 (08 12 2005)

(10) Número de Publicación
Internacional
PCT
WO 2005/116021 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patente⁷ C07D 413/14, A61K 31/4192 31/422 31/4427 A61P 31/04
- (21) Número de Solicitud Internacional
PCT/GB2005/002040
- (22) Fecha de Presentación Internacional Mayo 24 2005
(24 05 2005)
- (25) Idioma de la Presentación Inglés
- (26) Idioma de Publicación Inglés
- (30) Datos de la Prioridad
0411594 5 Mayo 25 2005 (25 05 2005) GB
0500055 9 Enero 5 2005 (05 01 2005) GB
- (71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG únicamente) ASTRAZENECA AB [SE/SE], S-151 85 Södertälje (SE)
- (71) Solicitante (únicamente para MG) ASTRAZENECA UL LIMITED [GB/GB], 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB)
- (72) Inventores, o
- (75) Inventores/Solicitantes (únicamente para USA) CARCANAGUE, Daniel, Robert [USA/USA] AstaZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham MA 02451 (USA) GRAVESTOCK, Michael, Barry [GB/USA] AstaZeneca R & D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, MA 02451 (USA)
- (74) Agente ASTRAZENECA, Global Intellectual Property S-151 85 Södertälje (SE)

- (81) Estados Designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones nacionales disponibles) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones regionales disponibles) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada
— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas consulte las Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT

(54) Título 3-[4-(6-(4, 5 DIHIDROISOXAZOL-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-ILMETIL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONAS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

(57) Extracto Compuestos de la fórmula (I) o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R¹ se selecciona por ejemplo entre hidrógeno, halógeno, metilo opcionalmente sustituido, R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, y trifluorometilo, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre por ejemplo hidrógeno, metilo, (2-4C)alquilo opcionalmente sustituido, C(O)R⁶ o R⁴ y R⁵ junto con el hidrógeno al cual están adheridos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros o un anillo imidazole opcionalmente sustituido. También se describen los métodos para fabricar los compuestos de la fórmula (I), las composiciones que los contienen y su uso como agentes antibacterianos

128 121

3-[4-(6-{4, 5 DIHIDROISOXAZOL-3-IL}PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-ILMETIL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONAS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

La presente invención se relaciona con compuestos antibioticos, y en particular con compuestos antibioticos que contienen anillos de oxazolidinona e isoxazolina. Esta invención se relaciona además con procesos para su fabricación, con intermedios útiles en su preparación, con su uso como agentes terapéuticos y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

La comunidad internacional de microbiología continúa expresando una seria preocupación por cuanto la evolución de la resistencia a los antibióticos puede generar unas cepas contra las cuales los agentes antibacterianos actualmente existentes sean inefectivos. En general, los patógenos bacterianos se pueden clasificar bien sea como patógenos gramopositivos o como patógenos gramonegativos. En general se considera que los compuestos antibióticos con una actividad efectiva contra los patógenos gramopositivos y contra los patógenos gramonegativos tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran como efectivos tanto contra los patógenos gramopositivos como contra ciertos patógenos gramonegativos.

Los patógenos gramopositivos, por ejemplo *Estafilococos*, *Enterococos*, *Streptococos* y micro bacterias, son particularmente importantes debido al desarrollo de unas cepas resistentes que son difíciles de tratar y difíciles de erradicar del medio hospitalario una vez se establecen. Ejemplos de dichas cepas son *estafilococos* resistentes a la meticilina (MRSA), *estafilococos* coagulasa negativa resistentes a la meticilina (MRCNS), neumonía por *estreptococo* resistente a la penicilina y *enterococo faecium* múltiple resistente.

La vancomicina es el antibiótico más efectivo desde el punto de vista clínico para el tratamiento de dichos patógenos gramopositivos resistentes. La vancomicina es una glicopeptida y esta asociada a varias toxicidades incluyendo la nefrotoxicidad. Además, y aun más importante, la resistencia a la vancomicina y a otras glicopeptidas también está comenzando a aparecer.



Esta resistencia esta creciendo a una tasa constante y cada vez estos agentes son menos efectivos en el tratamiento de patógenos gramo-positivo. Ahora tambien esta apareciendo una creciente resistencia hacia agentes como betalactámicos, quinolonas y macrolidas empleados para el tratamiento de infecciones de las vias respiratorias altas, también ocasionadas por ciertas cepas gramo negativo incluyendo *H influenzae* y *M catarrhalis*.

En el arte se han descrito ciertos compuestos antibacterianos que contienen un anillo oxazolidinona (por ejemplo, Walter A Gregory y colaboradores en *J Med Chem* 1990, 33, 2569-2578 y 1989, 32(8), 1673-81, Chung-Ho Park y colaboradores en *J Med Chem* 1992, 35, 1156-1165). Se puede desarrollar la resistencia bacteriana a unos agentes antibacterianos conocidos, por ejemplo, por (i) la evolucion del lugar de fijación activo en la bacteria causando que el farmacoforo previamente activo sea menos efectivo o superfluo, y/o (ii) la evolucion de los medios para desactivar en forma quimica un farmacoforo dado y/o (iii) la evolucion de vias de salida. Por lo tanto, existe una necesidad continuada de encontrar nuevos agentes antibacterianos con un perfil farmacológico favorable, en particular para los compuestos que contienen farmacoforos.

Nuestra solicitud WO 03/022824 describe una clase de compuestos antibioticos biarilos que contienen dos anillos sustituidos de oxazolidinona y/o isoxazolina que tienen una actividad util contra los patógenos gramo-positivo incluyendo MRSA y MRCNS y en particular, contra varias cepas que demuestran una resistencia a la vancomicina y/o linezolidina y contra cepas *E faecium* resistentes tanto a aminoglicosidas como a betalactamos empleados clinicamente, y tambien a las cepas gramo negativas exigentes como *H influenzae*, *M catarrhalis*, micoplasma spp y cepas de clamidias. Por lo tanto, estos compuestos contienen dos grupos capaces de actuar como farmacoforos, los cuales se pueden fijar independientemente en unos lugares de fijacion farmacoforos, o alternativamente uno de los grupos se puede fijar en un lugar de fijación farmacoforo mientras que el otro grupo desempeña un papel diferente en el mecanismo de acción.

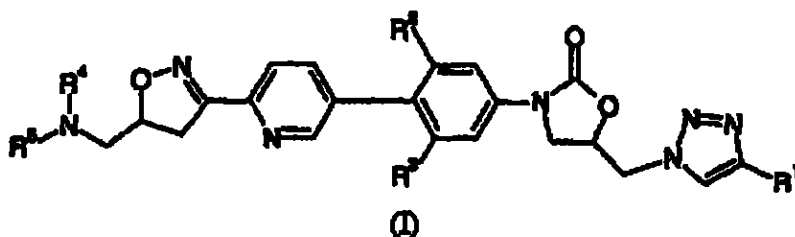
En esa solicitud de patente, cada uno de los anillos de oxazolidinona e isoxazolina porta un radical en la posicion 5 seleccionado entre aquellos

radicales usualmente reconocidos en el arte como apropiados para los citados agentes antibacterianos, por ejemplo metilacetamidas (consultar por ejemplo, WO 93/09 103), heterociclos con enlaces metilamino (consultar por ejemplo WO 00/21960) y grupos heterociclicilmetilo (consultar por ejemplo WO 01/8 1350)

Tambien se conocen los compuestos que contienen oxazolidinona, que son inhibidores de la mono amina oxidasa (MAO), (consultar por ejemplo GB 2028306A) De hecho, la inhibición de MAO es una causa potencial de efectos secundarios indeseados en agentes antibacterianos de oxazolidinona y por lo tanto, usualmente es deseable minimizar esta propiedad en cualquier agente antibacteriano potencial (consultar por ejemplo WO 03/072575) En particular, se ha descrito que las oxazolidinonas con radicales que contienen aminas y eter en la posicion 5 del anillo de oxazolidinona tienen una potente actividad inhibidora MAO (consultar por ejemplo, GB 2028306A, J Pharm Pharmacol, 1983, 161- 165, J Am Chem Soc, 111, 8891-8895 y referencias en los mismos)

Ahora, inesperadamente hemos descubierto que una clase de compuestos de biarilo que contiene un anillo de oxazolidinona y un anillo de isoxazolina, portando unos anillos laterales de amina sustituida en la isoxazolina y en un anillo triazol en la oxazolidinona, posee unos niveles aceptables de inhibición MAO y tambien tiene una actividad antibacteriana util

Por lo tanto, la presente invencion dispone un compuesto de la formula (1), o una sal o un profarmaco farmaceutica mente aceptable del mismo,



donde

R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, cianometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metiltio y (2-4C)alquinoilo, R² y

123

124

R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro y trifluorometilo, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alilo (opcionalmente sustituido en el enlace doble carbono-carbono por 1, 2 o 3 grupos (1-4C) alquilo), metilo, cianometilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C) alquilo,

o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo imidazole, anillo este que se sustituye opcionalmente en un carbono disponible por 1 o 2 grupos metilo, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, ciclopropilo (opcionalmente sustituido con metilo), carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxilo, (1-4C)alcoxilo e hidroxilo, donde un (1 o di-(1-4C) grupo alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxilo),

o R^6 o R^7 pueden formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado y con enlace en el carbono, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$,

anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible por 1 o 2 (1-4C)alquilo,

o R^6 y R^7 junto con un nitrógeno al cual estan adheridos, forman un anillo heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroatomo adicional (además del átomo de enlace N) seleccionado independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno al cual R^6 y R^7 estan adheridos no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C) alquilo, siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrógeno

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la formula (I), o una sal o un profármaco farmaceutica mente aceptable del mismo, como se definió arriba, donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, alilo (opcionalmente sustituido en el enlace doble carbono-carbono por 1, 2 o 3 grupos (1-4C) alquilo), metilo, cianometilo, carboximetilo, $-CH_2C(O)OR^6$, $-CH_2C(O)NR^6R^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxil, (1-4C)alcoxil, (1-4C)alcoxil, hidroxil(2-4C)alcoxil, azido, ciano, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, carboxil, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$ y $-NHS(O)_2R^6$], $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ y $-SO_2NHR^6$,

o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual estan adheridos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (ademas del atomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)

En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define arriba o con una sal farmacéutica mente aceptable

En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define arriba o con un profarmaco del mismo. Ejemplos apropiados de pro-farmacos de los compuestos de fórmula (I) son ésteres hidrolizables en vivo de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se define arriba o con un éster hidrolizable en vivo del mismo.

En esta especificación, el término 'alquilo' incluye estructuras de cadena recta y ramificada. Por ejemplo, (1-4C)alquilo incluye propilo e isopropilo. Sin embargo, referencias como un grupo alquilo individuales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena recta y referencias como un grupo alquilo individuales de cadena ramificada como "isopropilo" son específicas únicamente para la versión ramificada. Una convención similar aplica para los otros radicales, por ejemplo halo(1-4C)alquilo incluye 1-bromoetilo y 2-bromoetilo.

En esta especificación, los términos 'alqueno' y 'cicloalqueno' incluyen todos los isómeros posicionales y geométricos.

Cuando se escogen radicales opcionales entre "0, 1, 2 o 3" grupos, se deberá entender que esta definición incluye todos los radicales que se escogen entre uno de los grupos especificados o los radicales que se escogen entre dos o más de los grupos especificados. Una convención análoga rige para los radicales escogidos entre "0, 1 o 2" grupos y "1 o 2" grupos.

Se entenderá que un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S (sin perjuicio de que uno de esos heteroátomos sea un átomo de enlace N), como se define en cualquier definición de la presente, no contiene ningún enlace O-O, O-S o S-S.

En esta especificación, se emplean términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad como (1-4C)alcoxi-(1-4C)alcoxi-. Dichos términos se deberán interpretar de acuerdo con el significado que les da una persona con destreza en el arte para cada parte del

componente Por ejemplo (1-4C)alcoxi-(1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo incluye metoximetoximetilo, etoximetoxipropilo y propoxietoximetilo

Se entenderá que cuando se define un grupo de manera que es opcionalmente sustituido por mas de un radical, entonces la sustitución es tal que se forman compuestos químicamente estables Por ejemplo, se puede permitir un grupo trifluorometilo, pero no un grupo trihidroximetilo Esta convención se aplica siempre que se definan radicales opcionales

Siguen unos valores particulares y apropiados para ciertos radicales y grupos a los cuales se hace referencia en esta especificacion Estos valores se pueden emplear cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones e incorporaciones divulgadas arriba o en adelante Para evitar cualquier duda, cada especie citada representa un aspecto particular e independiente de esta invencion

Ejemplos de (1-4C)alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo, ejemplos de (2-4C)alquilo incluyen etilo, propilo, isopropilo y t-butilo, ejemplos de (1-6C)alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo y hexilo, ejemplos de hidroxi (1- 4C)alquilo incluyen hidroximetilo, 1- hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo, ejemplos de hidroxi(2-4C)alquilo incluyen 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxisopropilo y 2-hidroxisopropilo, ejemplos de (1-4C)alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo, ejemplos de (2-4C)alquenilo incluyen alilo y vinilo, ejemplos de (2-4C)alquinilo incluyen etinilo y 2-propinilo, ejemplos de (1-4C)alcanoilo incluyen formilo, acetilo y propionilo, ejemplos de (1-4C)alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi, ejemplos de (1-6C)alcoxi y (1-10C)alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y pentoxi, ejemplos de (1-4C)alquiltio incluyen metiltio y etiltio, ejemplos de (1-4C)alquilamino incluyen metilamino, etilamino y propilamino, ejemplos de di-((1-4C)alquil)amino incluyen dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino y dipropilamino, ejemplos de grupos halo incluyen fluoro, cloro y bromo, ejemplos de (1-4C)alcoxi-(1-4C)alcoxi y (1-6C)alcoxi-(1-6C)alcoxi incluyen metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi y 3-metoxipropoxi, ejemplos de (1-4C)alcanoilamino y (1-6C)alcanoilamino incluyen

formamido, acetamido y propionilamino, ejemplos de (1-4C)alquilS(O)q- donde q es 0, 1 o 2 incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo, ejemplos de hidroxi-(2-4C)alcoxi incluyen 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi, ejemplos de (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo y propoxietilo, ejemplos de (1-4C)alquilcarbamoilo incluyen metilcarbamoilo y etilcarbamoilo, ejemplos de di((1-4C)alquil)carbamoilo incluyen di(metil)carbamoilo y di(etil)carbamoilo, ejemplos de grupos halo incluyen fluoro, cloro y bromo, ejemplos de halo(1-4C)alquilo incluyen, halometilo, 1-haloetilo, 2-haloetilo y 3-halopropilo, ejemplos de dihalo(1-4C)alquilo incluyen difluorometilo y diclorometilo, ejemplos de trihalo(1-4C)alquilo incluyen trifluorometilo, ejemplos de amino(1-4C)alquilo incluyen aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo y 3-aminopropilo, ejemplos de ciano(1-4C)alquilo incluyen cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo, ejemplos de (1-4C)alcanoiloxi incluyen acetoxi, propanoiloxi, ejemplos de (1-6C)alcanoiloxi incluyen acetoxi, propanoiloxi y tert-butaniloxi, ejemplos de (1-4C)alquilaminocarbonilo incluyen metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo, ejemplos de di((1-4C)alquil)aminocarbonilo incluyen dimetilaminocarbonilo y dietilaminocarbonilo

Un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroatomos adicionales (ademas del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo -CH₂- opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)- y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a S(O) o un grupo S(O)₂ puede ser en forma apropiada una morfolina, piperazina, tiomorfolina (y derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a S(O) o a un grupo S(O)₂) piperidina, pirrolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidroisoxazol, imidazol

Cuando los radicales opcionales se enumeran, dicha sustitución preferiblemente no es una disustitucion geminal, salvo si se dispone en contrario Si no se manifiesta en otro lugar, los radicales opcionales apropiados para un grupo en particular son aquellos que se expresan para grupos similares en la presente

Unas sales apropiadas farmacéutica mente aceptables incluyen sales de adición de ácido como metanosulfonato, fumarato, clorhidrato, citrato, maleato, tartrato y (menos preferiblemente) hidrobromuro. Igualmente apropiadas son las sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto, las sales apropiadas son sales básicas como una sal de metal alcalino por ejemplo sodio, una sal de metal alcalinoterreo por ejemplo calcio o magnesio, una sal orgánica amina por ejemplo trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxi)etilamina, N-metilo D-glucamina y amino ácidos como lisina. Puede haber mas de un cation o anion dependiendo del numero de funciones cargadas y de la valencia de los cationes y aniones. Una sal preferida farmacéutica mente aceptable es la sal sódica.

Sin embargo, para que sea mas fácil aislar la sal durante la preparacion, se pueden preferir unas sales menos solubles en el solvente escogido, sin perjuicio de que sean farmacéutica mente aceptables o no.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de un profármaco que se degradan en el cuerpo humano o animal para obtener un compuesto de la invención. Se puede emplear un profármaco para alterar o mejorar el perfil físico y/o la farmacocinética del compuesto inicial y se puede formar cuando el compuesto inicial contiene un grupo o radical apropiado que se puede derivar para formar un profármaco. Ejemplos de pro-fármacos incluyen esterés hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la invención o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo. Otros ejemplos de pro-fármacos incluyen amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la invención o una sal farmacéutica mente aceptable de las mismas.

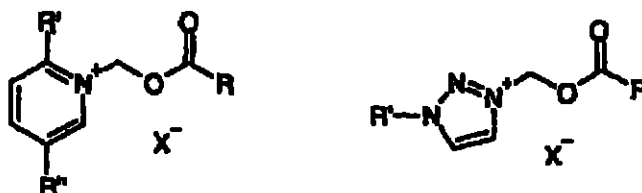
En el arte se conocen varias formas de profármacos, por ejemplo consultar

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol 42, p 309-396, editado por K. Widder y colaboradores (Academic Press, 1985),
- b) Un libro de texto de Diseño y Desarrollo de Fármacos, 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 y colaboradores, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988), y
- e) N Kakeya y colaboradores, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)

Unos pro-fármacos apropiados para la piridina o para derivados del triazol incluyen aciloximetilo piridinio o sales de triazolio, por ejemplo haluros, por ejemplo un profarmaco como



(Ref T Yamazaki y colaboradores 42 Conferencia Interciencias sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia, San Diego, 2002, Extracto P820)

Unos pro-fármacos apropiados de grupos hidroxilo son acilo ésteres de ésteres de acetal carbonato de formula $\text{RCOOC}(\text{R}, \text{R}')\text{OCO}-$, donde R es (1-4C)alquilo y R' es (1-4C)alquilo o H. Otros profármacos son carbonatos y ésteres de carabamato $\text{RCOO}-$ y $\text{RNHCOO}-$.

Un éster hidrolizable en vivo de un compuesto de la invención o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéutica mente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el alcohol inicial.

Ésteres farmacéutica mente aceptables para carboxi incluyen (1-6C)alcoximetilo ésteres por ejemplo metoximetilo, (1-6C)alcaniloximetilo ésteres por ejemplo pivaliloximetilo, ftalidilo ésteres, (3-8C)cicloalcoxycarboniloxi(1-6C)alquilo ésteres por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, 1,3-dioxolan-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolan-2-ilmetilo y (1-6C)alcoxycarboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

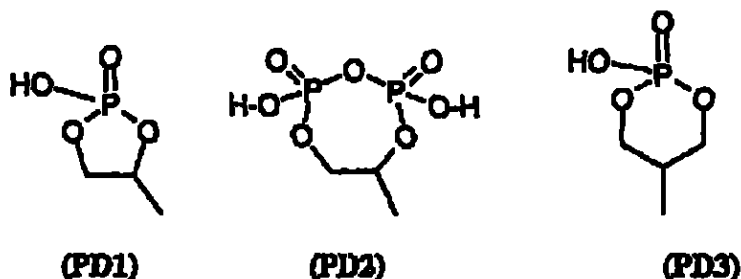
Un éster hidrolizable en vivo de un compuesto de la invención o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo que contiene un grupo o unos grupos hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos como fosfato ésteres (incluyendo ésteres fosforamídicos cíclicos) y α -aciloxialquilo éteres y compuestos relacionados, que resultan de la hidrólisis en vivo de la degradación del éster para obtener el/los grupo(s) hidroxilo inicial(es). Ejemplos de α -aciloxialquilo éteres incluyen acetoximetoxi y, 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables en vivo para hidroxilo incluyen (1-10C)alcanoilo (por ejemplo (1-4C)alcanoilo), benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, (1-10C)alcoxycarbonilo (para obtener alquilo carbonato ésteres), di-(1-4C)alquilcarbomoilo y N-(di-(1-4C)alquilaminoetil)-N-(1-4C)alquilcarbomoilo (para obtener carbamatos), di-(1-4C)alquilaminoacetilo, carboxi(2-5C)alquilcarbonilo y carboxiacetilo. Ejemplos de anillos de radicales en fenilacetilo y benzoilo incluyen clorometilo o aminometilo, (1-4C)alquilaminometilo y di-((1-4C)alquil)aminometilo, y morfolino o piperacino enlazados de un átomo de nitrógeno de un anillo via un grupo de enlace de metileno a la posición 3- o 4- del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables en vivo interesantes incluyen, por ejemplo, $R^A C(O)O(1-6C)alquil-CO-$ (donde R^A es por ejemplo, benciloxi-(1-4C)alquil opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido, radicales apropiados en un grupo fenilo en dichos ésteres incluyen por ejemplo, 4-(1-4C)piperacino-(1-4C)alquilo, piperacino (1-4C)alquilo y morfolino-(1-4C)alquilo.

Otros ésteres hidrolizables en vivo apropiados son aquellos formados a partir de aminoácidos. Por ejemplo, ésteres formados a partir de la reacción de un grupo hidroxilo de un compuesto con el ácido carboxílico de un aminoácido. En la presente, el término "aminoácido" significa cualquier α - u otro aminoácido, que suceda en forma natural o de otra forma, es decir no natural y derivados del mismo como aquellos formados por la sustitución (por ejemplo mediante la alquilación del nitrógeno en el grupo amino). El uso de un aminoácido natural o no natural representa unos aspectos particulares e independientes de la invención. Ejemplos de unos α - aminoácidos y derivados de los mismos, son valina, leucina, iso-leucina, *N*-metilo isoleucina,

N-*tert*-butil-isoleucina, lisina, glicina, *N*-metilglicina, *N,N*-dimetil glicina, alanina, glutamina, asparagina, prolina y fenilalanina. En una incorporacion, los aminoacidos preferidos son α -aminoacidos naturales y derivados *N*-alquilados de los mismos.

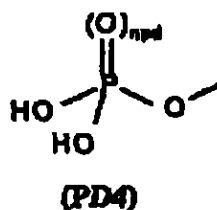
El uso de aminoacidos con cadenas laterales neutras y/o basicas representa aspectos particulares e independientes de la invención.

Unos esteres hidrolizables en vivo apropiados de un compuesto de la formula (I) se describen como sigue. Por ejemplo, se puede ciclar un 1,2-diol para formar un ester ciclico de formula (PD1) o un pirofosfato de formula (PD2) y se puede ciclar un 1,3-diol para formar un éster ciclico de la fórmula (PD3).



Los esteres de los compuestos de formula (I) donde la(s) función(es) HO- en (PD1), (PD2) y (PD3) estan protegidas por (1-4C)alquilo, fenilo o bencilo son intermedios utiles para la preparacion de dichos pro-fármacos.

Otros esteres hidrolizables en vivo incluyen esteres fosforamidicos y también compuestos de la invencion, donde cualquier grupo hidroxilo libre independientemente forma un fosforilo (npd es 1) o fosfirilo (npd es O) ester de la fórmula (PD4).



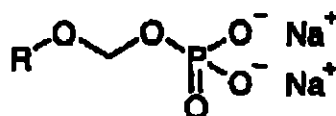
Para evitar cualquier duda, fosfono es $-P(O)(OH)_2$, (1-4C)alcoxi(hidroxilo)-fosforilo es un derivado mono-(1-4C)alcoxi de $-O-$

$P(O)(OH)_2$ y di-(1-4C)alcoxilfosforilo es un derivado di-(1-4C)alcoxi de $-O-P(O)(OH)_2$

Intermedios útiles para la preparación de dichos ésteres incluyen compuestos que contienen un(os) grupo(s) de fórmula (PD4) en donde cualquiera o los dos grupos $-OH$ en (PD1) se protege(n) independientemente con (1-4C)alquilo (dichos compuestos también son compuestos interesantes en su propio derecho), fenilo o fenil-(1-4C)alquilo (dichos grupos fenilo estando opcionalmente sustituidos por 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre (1-4C)alquilo, nitro, halo y (1-4C)alcoxi)

Por lo tanto, los profármacos que contienen grupos como (PD1), (PD2), (PD3) y (PD4) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la invención que contiene un(os) grupo(s) hidroxilo apropiado(s) con un agente fosforilante apropiadamente protegido (por ejemplo, que contiene un grupo de residuos de cloro o dialquilamino), seguido por la oxidación (de ser necesario) y la desprotección

Otros fármacos apropiados incluyen fosfonooximetilo éteres y sus sales, por ejemplo un profármaco de $R-OH$ como



Cuando un compuesto de la invención contiene un número de grupos hidroxilo libres, esos grupos que no se convierten en una funcionalidad en el profármaco se pueden proteger (por ejemplo utilizando un grupo *t* butil-dimetilsililo) y luego se puede desproteger. Igualmente los métodos enzimáticos se pueden emplear para fosforilar o desfosforilar selectivamente las funcionalidades del alcohol

Ejemplos de pro-fármacos para un grupo amino incluyen amidas hidrolizables *in vivo* o una sal farmacéutica mente aceptable de las mismas. Grupos hidrolizables *in vivo* apropiados incluyen *N*-carbometoxi y *N*-acetilo. Dichas amidas se pueden formar mediante la reacción de un grupo amino (o alquilamino) con un derivado acilo activado como un éster activado o un ácido

clorhídrico, por ejemplo, (1-6C) cloruros de alcanilo (como ~~tBu~~COCl o cloruro de acetilo) o derivados sustituidos de los mismos

Un valor apropiado para una amida hidrolizable en vivo de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un *N*-C₁₋₆alquilo o *N,N*-di-C₁₋₆alquilo amida como *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetilo, *N*-etil-*N*-metilo o *N,N*-dietilo amida. Otros valores apropiados para las amidas hidrolizables en vivo de un compuesto de la fórmula (I) que contienen una amina o un grupo carboxi son amidas hidrolizables en vivo formadas mediante la reacción con aminoácidos, como se define y se describe en la presente para ésteres hidrolizables en vivo.

Cuando se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de un éster o una amida hidrolizable en vivo, esto se logra mediante métodos convencionales. Por lo tanto, por ejemplo, compuestos que contienen un grupo de fórmula (PD1), (PD2), (PD3) y/o (PD4) se pueden ionizar (parcial o totalmente) para formar sales con un número apropiado de contra iones. Por lo tanto, a modo de ejemplo, si un profármaco de un éster hidrolizable en vivo de un compuesto de la invención contiene dos grupos (PD4), hay cuatro funcionalidades HO-P- presentes en toda la molécula, cada una de las cuales puede formar una sal apropiada (es decir que toda la molécula puede formar, por ejemplo, una sal mono-, di-, tri- o tetra sódica).

En un aspecto, pro-fármacos apropiados de la invención son ésteres hidrolizables en vivo como (1-4C)alquilo ésteres, (1-4C)alquilo ésteres sustituidos con (1-4C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-4C)alcoxi, carboxi, (1-4C)alquilo ésteres, amino, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, tri(1-4C)alquilamino (por ello conteniendo un átomo de nitrógeno cuaternizado), aminocarbonilo, carbamatos, amidas o grupos heterocíclicos (por ejemplo, un éster formado mediante la reacción de un grupo hidroxilo en R⁴ o R⁵ con metoxi ácido acético, ácido metoxipropiónico, ácido adipico metiléster, 4-ácido dimetilaminobutanoico, 2-ácido metilaminobutanoico, 5-amino ácido pentanoico, β-alanina, *N,N*-dietilalanina, valina, leucina, iso-leucina, *N*-metilo isoleucina, *N*-tert-butil-isoleucina, lisina, glicina, *N,N*-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina, fenilalanina, ácido nicotínico, ácido nicotínico -*N*-óxido, pirimidina-ácido carboxílico (por ejemplo pirimidina-5-

135

ácido carboxílico), piracina-ácido carboxílico (por ejemplo piracina-2-ácido carboxílico), o piperidina-4-ácido carboxílico), (3 esteres (opcionalmente sustituidos por un (1-4C)alcoxicarbonilo, alcoxi o grupo carboxi), carbonatos (por ejemplo (1-4C)alquilcarbonatos y aquellos carbonatos sustituidos por (1-4C)alcoxi o di(1-4C)alquilamino), sulfatos, fosfatos y fosfato esteres y carbamatos (consultar por ejemplo el Ejemplo 10) y sales farmacéutica mente aceptables de los mismos

Otros pro-farmacos apropiados son aquellos formados mediante la reacción de un grupo hidroxilo en R⁴ o R⁵ con carbonatos, particularmente alquilo carbonatos alcoxi sustituidos como metoxipropilcarbonato

Otros profármacos apropiados son esteres formados mediante la reacción de un grupo hidroxilo en R⁴ o R⁵ con metoxi ácido acético, ácido metoxipropionico, ácido adipico mometilester, 4- ácido dimetilaminobutanoico, 2-ácido metilaminobutanoico, 5-amino ácido pentanoico, β-alanina, N,N-dietilalanina, valina, leucina, iso-leucina, N-metilo isoleucina, N-tert-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina, fenilalanina, ácido nicotínico, ácido nicotínico —N-óxido, pirimidina-5-ácido carboxílico, piracina 2-ácido carboxílico o piperidina-4-ácido carboxílico, 2-carboxi-ciclohexano- 1-ácido carboxílico y sales farmacéutica mente aceptables de los mismos

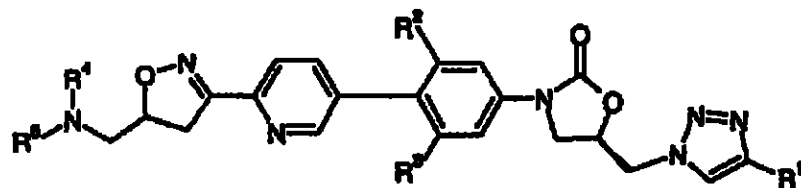
Compuestos en particular de la invención son esteres hidrolizables en vivo formados a partir de aminoácidos y sales farmacéutica mente aceptables de los mismos

Otros compuestos particulares de la invención son esteres hidrolizables en vivo formados a partir de 4-ácido dimetilaminobutanoico, 2-ácido metilaminobutanoico, 5-amino ácido pentanoico, β-alanina, N,N-dietilalanina, valina, leucina, iso-leucina, N-metilo isoleucina, N-tert-butil isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina, glutamina, asparagina, prolina, fenilalanina y sales farmaceutica mente aceptables de los mismos

Otros compuestos particulares de la invención son esteres hidrolizables en vivo formados a partir de valina, leucina, iso-leucina, N-metilo isoleucina, N-tert-butil-isoleucina, lisina, glicina, N,N-dimetil glicina, alanina, sarcosina,

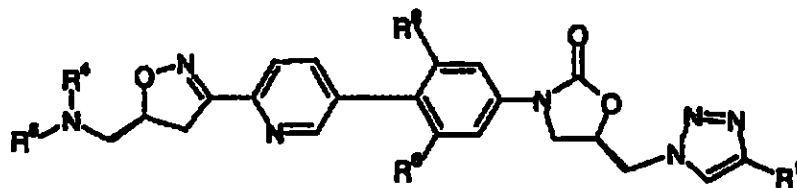
glutamina, asparagina, prolina y fenilalanina y sales farmacéutica mente aceptables de los mismos

Los compuestos de la presente invencion tienen un centro quiral en las posiciones C-5 de los anillos de oxazolidinona e isoxazolina El diastereoisómero farmacéutica mente activo es de formula (Ia)

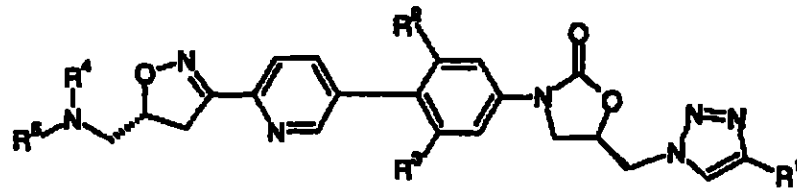


(Ia)

En un aspecto, un diastereoisomero preferido es de formula (Ib) En otro aspecto, un diastereoisómero preferido es de formula (Ic)



(Ib)



(Ic)

Si se emplea una mezcla de epimeros en el centro quiral oxazolidinona, se requerirá una cantidad mayor (dependiendo de la proporción de los diastereoisomeros) para obtener el mismo efecto, como el mismo peso del enantiomero farmacéutica mente activo

Ademas, algunos compuestos de la invencion pueden tener otros centros quirales, por ejemplo en el radical R^4 Se debiera entender que la invención abarca todas aquellas combinaciones opticas y diastereoisómeros y racemicas que poseen una activada antibacteriana En el arte es bien conocido como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo mediante la resolución de la

forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación o separación cromatográfica) y como determinar la actividad antibacteriana como se describe a continuación

La invención se relaciona con todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención que poseen una actividad antibacteriana

También se deberá entender que ciertos compuestos de la invención pueden existir en forma solvatada como en forma insolvatada como por ejemplo, en formas hidratadas. Se deberá entender que la invención abarca todas aquellas formas solvatadas que poseen una actividad antibacteriana

También se deberá entender que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo y que la invención comprende todas aquellas formas que poseen una actividad antibacteriana

Como se manifestó anteriormente, hemos descubierto un rango de compuestos que en general tienen una buena actividad contra un amplio rango de patógenos gramopositivos incluyendo organismos que se conoce son resistentes a los antibióticos empleados más comúnmente junto con una actividad contra los exigentes patógenos gramonegativos como las cepas *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Los siguientes compuestos poseen unas propiedades farmacéuticas y/o físicas y/o farmacocinéticas, por ejemplo solubilidad y/o biodisponibilidad

Los compuestos de la invención generalmente poseen una solubilidad y/o biodisponibilidad favorable debido a la alcalinidad de la cadena lateral amina y a la naturaleza de los radicales R^4 y R^5 que producen unas especies ionizadas o parcialmente ionizadas con un pH fisiológico

Se apreciará que los parámetros como la solubilidad se pueden medir mediante cualquier método apropiado conocido en el arte

En una incorporación de la invención, se disponen unos compuestos de fórmula (I), en una incorporación alterna se disponen unas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), en otra incorporación alterna se disponen unos ésteres hidrolizables in vivo de los compuestos de fórmula (I) y en otra incorporación alterna se disponen unas sales farmacéuticamente aceptables de ésteres hidrolizables in vivo de los compuestos de

fórmula (I) En otro aspecto, se disponen amidas hidrolizables ~~en vivo~~ de los compuestos de fórmula (I)

En un aspecto, R^1 se selecciona entre hidrogeno, halogeno, ciano, metilo, cianometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo y propinilo

En otro aspecto, R^1 se selecciona entre hidrogeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo

En otro aspecto, R^1 es hidrogeno

En un aspecto, R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o fluoro

En otro aspecto R^2 y R^3 son ambos hidrogeno

En otro aspecto un R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro R es flúor,

En un aspecto, R^4 o R^5 es hidrógeno y el otro R se selecciona entre cualquiera de los valores para R^4 o R^5 arriba o a continuación

En un aspecto, R^4 o R^5 es metilo y el otro R se selecciona entre cualquiera de los valores para R^4 o R^5 arriba o a continuación

En una incorporacion, R^4 o R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alilo (opcionalmente sustituido en el enlace doble carbono-carbono por 1, 2 o 3 grupos (1-4C) alquilo), metilo, cianometilo, carboximetilo, $-CH_2C(O)OR^6$, $-CH_2C(O)NR^6R^7$, (2-4C)alquilo [sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxí, (1-4C)alcoxí, (1-4C)alcoxí(1-4C)alcoxí, hidroxí(2-4C)alcoxí, azido, ciano, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, carboxí, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$ y $-NHS(O)_2R^6$], $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ y $-SO_2NHR^6$ siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno)

En un aspecto, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $-CH_2C(O)OR^6$, $-CH_2C(O)NR^6R^7$, (2-4C)alquilo [sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxí, (1-4C)alcoxí, (1-4C)alcoxí(1-4C)alcoxí, hidroxí(2-4C)alcoxí, azido, ciano, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, carboxí, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$ y $-NHS(O)_2R^6$], $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ y $-SO_2NHR^6$ (siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno)

139

En otro aspecto, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

En un aspecto, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$] (siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrógeno)

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro R se selecciona entre carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(MC)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$]

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro R se selecciona entre carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$]

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro se selecciona entre carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$]

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro R se selecciona entre $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$ y $-SO_2NHR^6$

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro R se selecciona entre $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$, $-C(O)OR^6$ y $-C(O)NR^6R^7$

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro R se selecciona entre $-C(O)R^6$, $-C(O)CH_2NR^6R^7$ y $-SO_2NHR^6$

En otro aspecto, uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro R se selecciona entre $-C(O)R^6$ y $-C(O)CH_2NR^6R^7$

En otro aspecto, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, carboximetilo, $-CH_2C(O)OR^6$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 hidroxil], $-C(O)R^6$ y $-C(O)CH_2NR^6R^7$, o

R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman una morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, tiomorfolina (y derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$), piperidina y un anillo de pirrolidina

En otro aspecto, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alilo (opcionalmente sustituido en el enlace doble carbono-carbono por 1, 2 o 3 grupos (1-4C)alquilo), metilo, cianometilo, carboximetilo, $-CH_2C(O)NR^6R^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxil, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-4C)alcoxi, hidroxil(2-4C)alcoxi, azido, ciano, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, carboxil, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$ y $-NHS(O)_2R^6$], $-C(O)R^6$ y $-SO_2NHR^6$, siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno o ambos $-C(O)R^6$ y cuando R^4 o R^5 es $-C(O)R^6$ entonces R^6 se selecciona entre ciclopropilo (opcionalmente sustituido con metilo), carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino carboxil, (1-4C)alcoxi e hidroxil, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxil), o R^6 puede formar un anillo

heterociclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado y con enlace en el carbono, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible por 1 o 2 (1-4C)alquilo,

En otro aspecto, R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterociclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo

En otro aspecto, R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterociclico saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar con un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo. Apropriadamente dichos radicales opcionales son 1 o 2 grupos metilo

Valores apropiados para el anillo citado que comprende R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos son morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, tiomorfolina (y derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$), piperidina, pirrolidina y tetrahidropiridina

Otros valores apropiados para el anillo citado que comprende R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos son morfolina, piperazina, N-metilo piperazina, tiomorfolina (y derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$), piperidina y pirrolidina

Otros valores apropiados para el anillo citado que comprende R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos son piperazina, N-metilpiperazina, piperidina, pirrolidina y tetrahidropiridina

Otros valores apropiados para el anillo citado que comprende R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos son tiomorfolina y derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$. Otro valor apropiado es morfolina.

En otro aspecto, R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo mono-insaturado de 6 miembros como tetrahidropiridina

En otro aspecto R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo imidazole, anillo este que se sustituye opcionalmente en un carbono disponible por 1 o 2 grupos metilo

En un aspecto R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, ciclopropilo (opcionalmente sustituido con metilo), carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi)

En otro aspecto, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi)

En otro aspecto, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y (1-4C)alquilo

En otro aspecto, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, carboximetilo y (2-4C)alquilo (sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilo amino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxi, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi)

En otro aspecto, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, carboximetilo y (2-4C)alquilo (sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, metilamino, dimetilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxi, donde un metilamino o un grupo dimetilamino opcionalmente se puede sustituir en el grupo metilo con carboxi)

En otro aspecto, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, carboximetilo y (2-4C)alquilo (sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxi)

En otro aspecto, R^6 o R^7 forman un anillo heterociclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado y con enlace en el carbono, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un atomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un atomo de carbono o de nitrogeno disponible por 1 o 2 (1-4C)alquilo En particular esta definicion de R^6 aplica cuando R^4 es $-C(O)R^6$ Valores particulares para R^6 o R^7 como un anillo citado son azetidina, pirrolidina y piperidina Otros valores particulares para R^6 o R^7 como un anillo citado son azetidinona, pirrolidona y piperidona

En otro aspecto, R^6 y R^7 junto con un nitrógeno al cual estan adheridos, forman un anillo heterociclico saturado de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroatomo adicional (ademas del átomo de enlace N) seleccionado independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un atomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$,

anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno al cual R^6 y R^7 están adheridos no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo,

Valores apropiados para el anillo citado que comprende R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están adheridos son azetidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, tiomorfolina (y derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un S(O) o a un grupo S(O)₂), piperidina y pirrolidina

Valores apropiados para radicales opcionales en un anillo que comprende R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están adheridos son 1 o 2 grupos metilo

En otro aspecto, cuando R^6 o R^7 es (2-4C)alquilo, entonces el grupo alquilo se sustituye con 1 radical seleccionado entre los radicales para este grupo en cualquier aspecto, arriba o a continuación. En otro aspecto, cuando R^6 o R^7 es (2-4C)alquilo, entonces el grupo alquilo se sustituye con 2 radicales seleccionados entre los radicales para este grupo en cualquier aspecto arriba o a continuación

En un aspecto, cuando R^4 o R^5 es $-C(O)NHR^6$ o $-C(O)OR^6$ entonces R^6 se selecciona entre carboximetilo y (2-4C)alquilo (sustituido por un radical seleccionado entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi e hidroxil)

En otro aspecto, cuando R^4 o R^5 es $-C(O)NR^6R^7$ entonces R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están adheridos pueden no formar una pirrolidina, piperidina o un anillo de morfolina

En otro aspecto, cuando R^4 o R^5 es $-C(O)NR^6R^7$ entonces R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están adheridos pueden no formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina sin sustituir

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia)

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definió arriba, o una sal o un profarmaco farmacéutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,
 R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$ (siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno),

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxilo, (1-4C)alcoxilo e hidroxilo, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxilo

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definió arriba, o una sal o un profarmaco farmaceutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,

R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], (siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno),

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo y (2-4C) alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-

146

4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-20 4C)alquilo con carboxi

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definio arriba, o una sal o un profarmaco farmacéutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,

R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

Uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro R se selecciona entre carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxí, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-4C)alcoxi, hidroxí(2-4C)alcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxi, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$],

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definio arriba, o una sal o un profarmaco farmaceutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o fluoro,

uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro R se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$,

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-

4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la formula (Ia) como se definió arriba, o una sal o un profarmaco farmaceutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o fluoro,

R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual estan adheridos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroatomos adicionales (ademas del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrogeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo,

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definio arriba, o una sal o un profármaco farmaceutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o fluoro,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $CH_2C(O)OR^6$, $-CH_2C(O)NR^6R^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente

148

sustituídos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$ (siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno),

R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman una azetidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, tiomorfolina (o derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$), piperidina o un anillo de pirrolidina, opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos metilo

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definió arriba, o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,

R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], (siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno),

R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman una azetidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, tiomorfolina (o derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$), piperidina o un anillo de pirrolidina, opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos metilo

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (Ia) como se definió arriba, o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,
 R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro R se selecciona entre carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y (2-4C)alquilo [sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxil, (1-4C)alcoxil, (1-4C)alcoxil(1-4C)alcoxil, hidroxil(2-4C)alcoxil, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxil, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$],

En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la formula (Ia) como se definio arriba, o una sal o un profarmaco farmaceutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,
 R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

uno de R^4 y R^5 es hidrogeno o metilo, y el otro se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$,

R^6 y R^7 junto con el nitrogeno al cual estan adheridos, forman una azetidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, tiomorfolina (o derivados de los mismos donde el sulfuro se oxida a un $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$), piperidina o un anillo de pirrolidina, opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos metilo

En otro aspecto de la invencion, se dispone un compuesto de la formula (Ia) como se definio arriba, o una sal o un profarmaco farmaceutica mente aceptable del mismo, donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo,
 R^2 y R^3 son independientemente hidrogeno o fluoro,

R^4 y R^5 junto con el nitrogeno al cual están adheridos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (ademas del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de

sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a S(O) o a un grupo S(O), anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C) alquilo,

Compuestos particulares de la presente invención incluyen cada compuesto individual descrito en los Ejemplos, cada uno de los cuales dispone un aspecto independiente adicional de la invención. En otro aspecto de la invención, se disponen dos cualesquiera o varios de los Ejemplos

Sección del Proceso

En otro aspecto, la presente invención dispone un proceso para preparar un compuesto de la invención o una sal farmacéutica mente aceptable o un éster hidrolizable en vivo del mismo. Se apreciará que durante algunos de los siguientes procesos, ciertos radicales pueden requerir protección para evitar su reacción no deseada. Un químico con destreza entenderá cuando se requiere la citada protección y como se pueden agregar los citados grupos de protección y luego extraerlos.

Para ver ejemplos de grupos de protección, consultar cualquiera de los muchos textos generales que existen sobre el tema, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* por Theodora Green (Editor John Wiley & Sons). Los grupos de protección se pueden extraer mediante cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocido por un químico con destreza, como el apropiado para la extracción del grupo de protección en cuestión. Los citados métodos se escogen para extraer el grupo de protección con una perturbación mínima de los grupos en otras partes de la molécula.

Por lo tanto, por ejemplo si los reaccionantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas reacciones citadas en la presente.

Un grupo de protección apropiado para un grupo amino o alquilamino es por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por

ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección citados arriba necesariamente varían de acuerdo con el grupo de protección que se elija. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo se puede extraer por ejemplo, mediante hidrólisis con un alcalino apropiado como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente se puede extraer un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y se puede extraer un grupo arilometoxycarbonilo como un grupo benciloxycarbonilo, por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono, o por medio del tratamiento con un ácido Lewis por ejemplo boro tris(trifluoroacetato). Un grupo de protección alternativo apropiado para el grupo amino primario es por ejemplo, un grupo ftaloilo el cual se puede extraer a través del tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo de protección apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección descritos arriba necesariamente varían de acuerdo con el grupo de protección escogido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o un grupo aroilo se puede extraer, por ejemplo, mediante hidrólisis con un alcalino apropiado como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo como un grupo bencilo se puede extraer, por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono.

Un grupo de protección apropiado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo el cual se puede extraer, por ejemplo, mediante hidrólisis con un alcalino como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo el cual se puede extraer, por ejemplo, a través del tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido

orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual se puede extraer, por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono. También se pueden emplear resinas como grupo de protección.

Los grupos de protección se pueden extraer en cualquier etapa conveniente durante la síntesis empleando técnicas convencionales, bien conocidas en el arte de la química.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, se puede preparar mediante cualquier proceso conocido aplicable a la preparación de compuestos relacionados con la química. Dichos procesos, cuando se emplean para preparar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, se disponen como otra característica de la invención y se ilustran mediante los siguientes ejemplos representativos. Los materiales de partida requeridos se pueden obtener mediante unos procesos estándar de la química orgánica (consultar, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry* (Wiley Interscience), Jerry March o *Houben-Weyl*, *Methoden der Organischen Chemie*). La preparación de los citados materiales de partida se describe en los Ejemplos adjuntos no limitantes. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante unos procesos análogos a aquellos ilustrados y que forman parte de las destrezas ordinarias de un químico orgánico. La información sobre la preparación de los materiales de partida requeridos o los compuestos relacionados (que se pueden adaptar para formar los materiales de partida requeridos) también se pueden encontrar en ciertas Publicaciones de Solicitud de Patentes. Los contenidos de las respectivas secciones de proceso se incorporan a la presente por referencia, por ejemplo WO 94/13649, WO 98/54161, WO 99/64416, WO 99/64417, WO 00/21960, WO 01/40222, WO 01/94342, WO 03/022824, JP2003335762 y WO 03/006440.

En particular hacemos referencia a nuestra Solicitud de Patente PCT WO 99/64417 y WO 00/21960 donde se explican en detalle unos métodos convenientes para preparar compuestos de oxazolidinona.

El químico organico con destrezas podrá emplear y adaptar la informacion contenida y referenciada en las anteriores referencias y en los Ejemplos anexos a la presente, y los Ejemplos en aquellas, al igual que los Ejemplos en la presente, para obtener los materiales de partida y los productos requeridos. Los terminos 'grupo desplazable', 'grupo de residuos' y 'grupo reemplazable' se emplean en forma intercambiada en la presente y se entendera que tienen el significado convencional adscrito a los mismos en el arte. Ejemplos de dichos grupos son bien conocidos en el arte y a continuación se dan unos ejemplos apropiados.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención tambien dispone que los compuestos de la invencion y las sales farmaceutica mente aceptables y los esteres hidrolizables in vivo de los mismos, se pueden preparar mediante un proceso (a) a (j) y posteriormente, en caso de ser necesario

- i) extrayendo cualquier grupo de protección,
- ii) formando un profármaco (por ejemplo un ester hidrolizable in vivo), y/o
- iii) formando una sal farmaceutica mente aceptable,

donde los citados procesos (a) a (j) son como sigue (donde las variables son como se define arriba, salvo si se expresa en contrario)

a) modificando un radical, o introduciendo un radical en otro compuesto de la invencion empleando la química convencional (consultar por ejemplo, Comprehensive Organic Functional Group Transformations Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees), por ejemplo un grupo acilamino o un grupo tioacilamino se puede convertir en otro grupo acilamino o tioacilamino, en un grupo heterocicilamino (opcionalmente sustituido o protegido en el atomo amino-nitrógeno), un grupo heterocicilo enlazado mediante el nitrogeno (opcionalmente sustituido en un carbono diferente de un carbono adyacente al atomo de nitrógeno de enlace), por ejemplo, un grupo opcionalmente 1,2,3-triazol-1-ilo 4-sustituido, dichas conversiones del grupo acilamino ocurriendo bien sea directamente o mediante la intermediacion de uno o varios derivados como un grupo amino,

un grupo 1,2,3-triazol se puede convertir mediante la introduccion de un radical con un anillo nuevo o mediante la refuncionalización de un radical con un anillo existente, por ejemplo a traves de la modificación del 4-radical de un

154

grupo 1,2,3-triazol-1-ilo 4-sustituido, o introduciendo un 4-radical en un grupo sin sustituir 1,2,3-triazol-1-ilo,

un grupo amino se puede convertir en un grupo amino sustituido por ejemplo mediante

la alquilacion (por ejemplo con un alquilo haluro, u otro agente activado como un éster sulfonato),

alquilacion reductora (por ejemplo mediante el tratamiento con un compuesto carbonilo como un aldehido y un agente reductor como borohidruro triacetoxi de sodio),

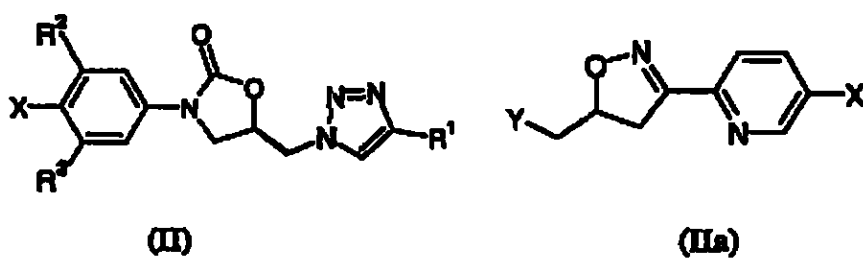
acilacion (por ejemplo con un derivado activado de ácido carboxílico clorhidrato de acilo o un éster activo para obtener una amida, un derivado de isocianato para obtener una urea, o un derivado de cloroformoato para obtener un carbamato, alternativamente una amina se puede convertir en un isocianato por ejemplo, convirtiéndola primero en un derivado de formamida, luego tratandola con un agente deshidratante, y entonces el derivado isocianato resultante se puede tratar con una amina o con alcohol para obtener una urea o un derivado de carbamato respectivamente), o

sulfonilación (por ejemplo a través del tratamiento con un derivado activado del ácido sulfónico como un cloruro de sulfonilo para obtener una sulfonamida),

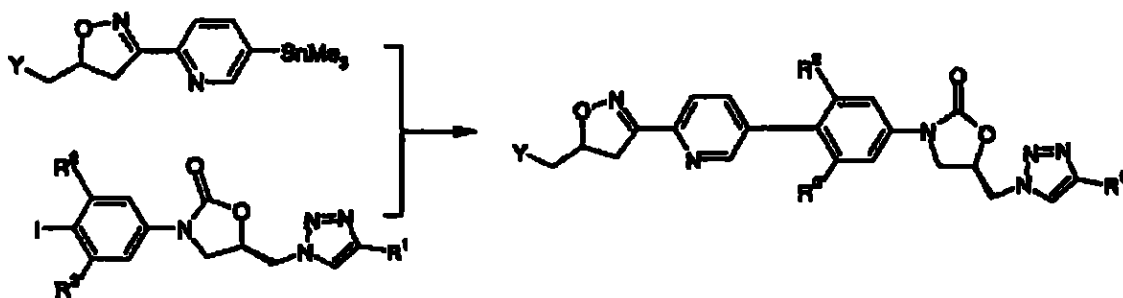
un grupo alcohol se puede convertir en un grupo amino si primero se convierte en un grupo de residuos como un haluro o un éster sulfonato como un para toluensulfonato y luego despues de la conversión, a un precursor de amina como una azida o ftalimida, condiciones de Mitsunobu (por ejemplo trifenilfosfina, dietilazodicarboxilato y ácido hidrazoico) se pueden emplear alternativamente para este tipo de transformación El precursor de la amina podra entonces convertirse en una amina, por ejemplo mediante la reducción de la azida (por ejemplo con trifenilfosfina acuosa) o hidrólisis de la ftalimida (por ejemplo a través del tratamiento con hidrazina),

b) mediante la reacción de una parte de un compuesto de formula (II) (donde X es un grupo de residuos util en el acoplamiento por paladio [0] por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestanil, trialcoxisililo, o un residuo de acido boroico) con una parte de un compuesto

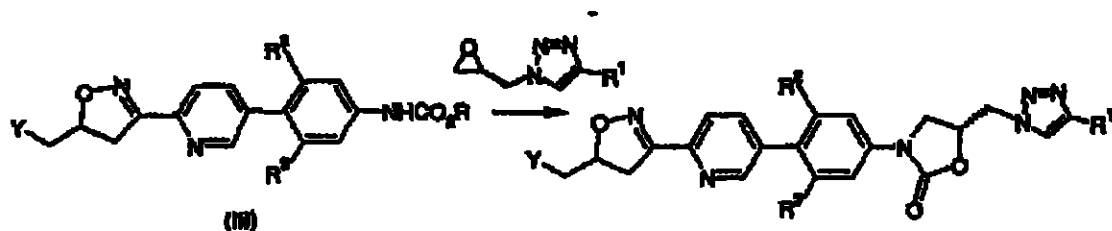
IIa, de nuevo con un grupo de residuos X, (donde Y es una amina o un derivado de amina NR^4R^5 como se define arriba o a continuación, un precursor sintético del mismo, o un derivado protegido (PG = grupo de protección) del mismo) de manera que el enlace piridilo-fenilo reemplace los enlaces fenil-X y piridilo-X, dichos métodos ya son bien conocidos, consultar por ejemplo S P Stanforth, *Catalytic Cross-Coupling Reactions in Biaryl Synthesis, Tetrahedron*, 54, 1998, 263-303, J K Stille, *Angew Chem Int Ed Eng*, 1986, 25, 509-524, N Miyaura and A Suzuki, *Chem Rev*, 1995, 95, 2457-2483, D Baranano, G, Mann y J F Hartwig, *Current Org Chem*, 1997, 1, 287-305, S P Stanforth, *Tetrahedron*, 54 1998, 263-303, P R. Parry, C Wang, A S Batsanov, M R Bryce, y B Tarbit, *J Org Chem*, 2002, 67, 7541-7543.



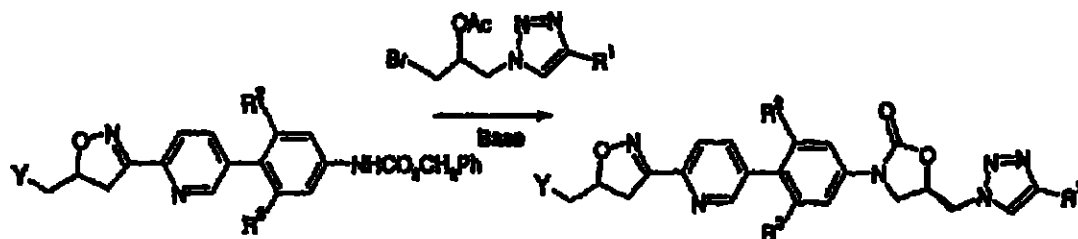
el grupo de residuos X puede ser el mismo o diferente en las dos moléculas (II) y (IIa), como se ilustra, por ejemplo, en el siguiente esquema



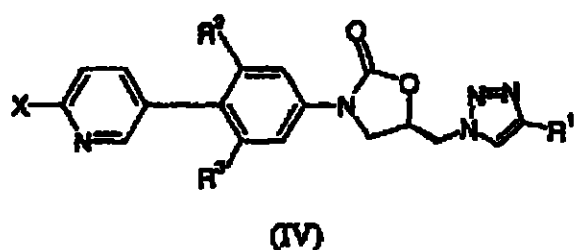
c) mediante la reacción de un derivado de piridilo-fenilo carbamato (III) con un oxirano sustituido apropiadamente para formar un anillo de oxazolidinona,



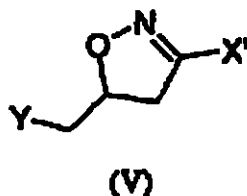
las variaciones en este proceso en el cual el carbamato se reemplaza por un isocianato o por una amina o/y donde el oxirano se reemplaza por un reactivo equivalente $X\text{-CH}_2\text{CH}(\text{O-opcionalmente protegido})\text{CH}_2\text{triazoleR}^1$ donde X es un grupo desplazable tambien son muy conocidos en el arte, y donde Y es como se definió arriba, por ejemplo,



(d) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV)

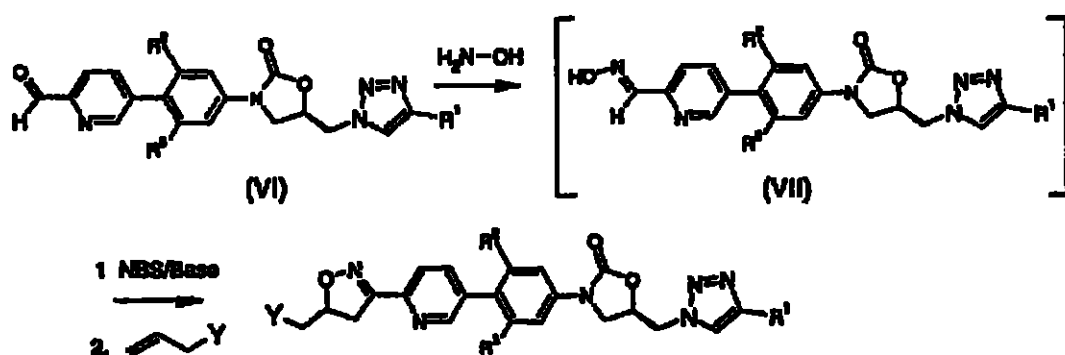


donde X es un radical reemplazable - como cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestanil, trialcoxisililo, o un residuo de ácido bórico con un compuesto de la fórmula (V)

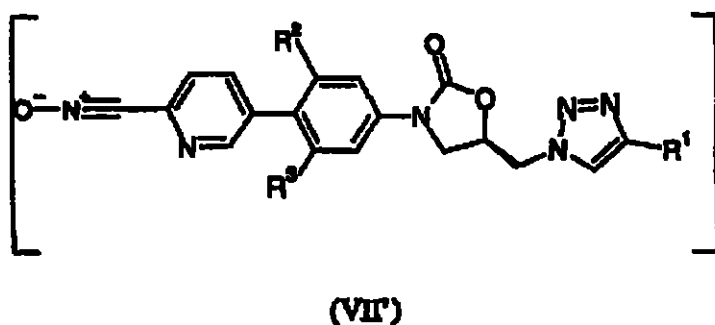


donde X' es un radical reemplazable (como cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestanil, trialcóxido, o un residuo de ácido bórico) y donde Y es como se definió arriba, donde los radicales X y X' se seleccionan como pares complementarios de los radicales conocidos en el arte como los apropiados, como sustratos complementarios para las reacciones de acoplamiento catalizadas por los metales de transición como el paladio(0),

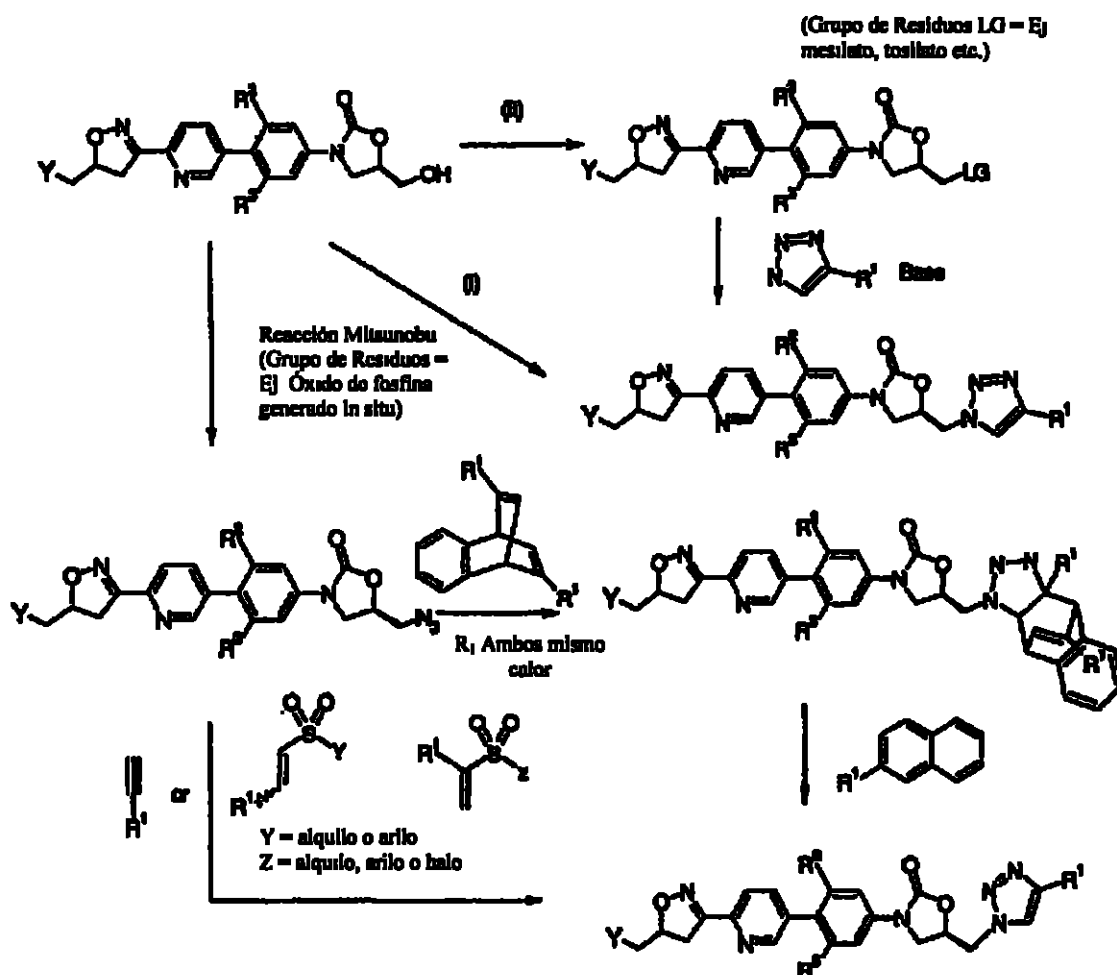
e) mediante la reacción de un derivado 3-piridilfenilbencilo aldehído (VI) para formar un anillo de isoxazolina en la posición heteroarilo sin desarrollar (donde Y es como se definió arriba)



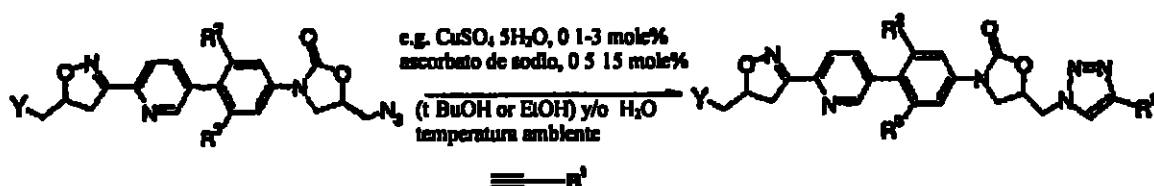
variaciones de este proceso donde el intermedio de reacción (un óxido de nitrilo VII') se obtiene en forma diferente a la oxidación de una oxima (VII) son muy conocidos en el arte,



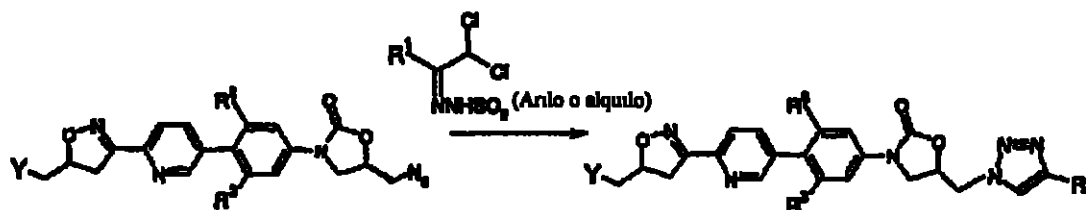
f) mediante la formación del anillo de triazole forma un intermedio funcionalizado en forma adecuada donde el sistema de anillo isoxazole-piridilo-fenilo ya se encuentra formado, por ejemplo como se ilustra mediante el esquema (donde Y es como se definió arriba)



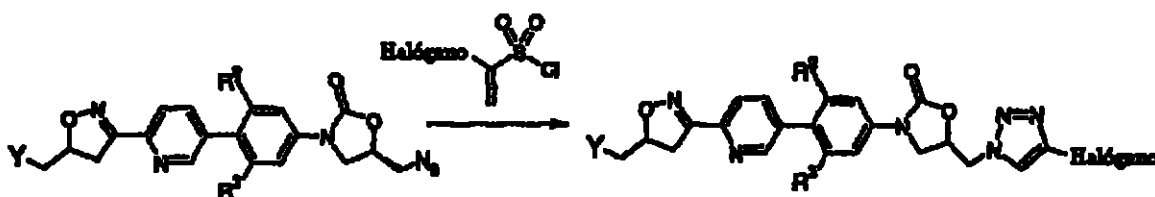
g) mediante la cicloadición a través de la azida a acetilenos, por ejemplo haciendo reaccionar azidometilo oxazolidinonas con alquinos terminales utilizando la catalisis Cu(I) por ejemplo en solución acuosa alcohólica a temperaturas ambiente para obtener 1,2,3-triazoles 4-sustituídos (V V Rostovtsev, L-G Green, V V Fokin and K.B Sharpless, Angew Chem Int Ed-, 2002, 41, 2596-2599), como se ilustra abajo (donde Y es como se definió arriba)



h) haciendo reaccionar aminometiloxazolidinonas con 1,1-dihalocetona sulfonylhidrazonas (Sakai, Kunihazu, Hida, Nobuko, Kondo, Kiyosi, *Bull Chem Soc Jpn*, 59, 1986, 179-183, Sakai, Kunikazu, Tsunemoto, Dai, Kobori, Takeo, Kondo, Kiyoshi, Hida, Nobuko EP 103840 A2 19840328), como se ilustra abajo (donde Y es como se definió arriba),



i) haciendo reaccionar azidometilo oxazolidinonas con halovinilsulfonyl cloruros a una temperatura entre 0 °C y 100 °C, bien sea sin solvente o en un diluyente inerte como clorobenceno, cloroformo o dioxano, como se ilustra abajo (donde Y es como se definió arriba),

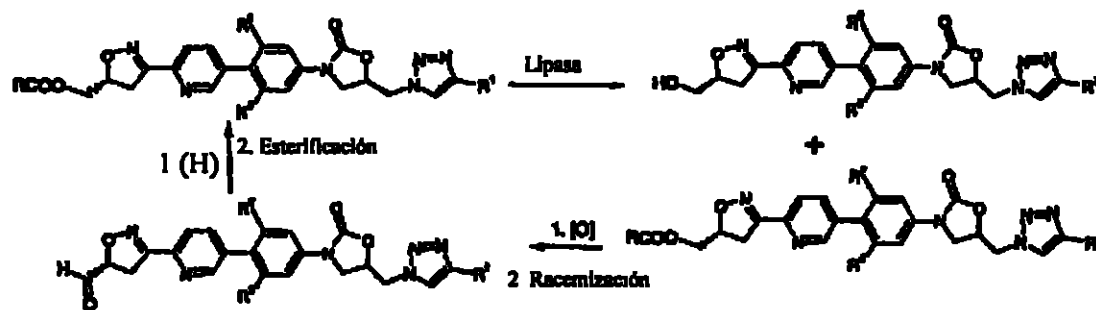


para el caso cuando el halógeno en el reactivo vinilsulfonylcloruro que se muestra arriba es bromo, consultar C S Rondestvedt, Jr y P K Chang, 7 *Amer Chem Soc*, 77,1955, 6532-6540, preparación de 1 -bromo- 1-cloruro de etenosulfonyl por C, S Rondestvedt, Jr, *J Amer Chem Soc*, 76,1954,1926-1929),

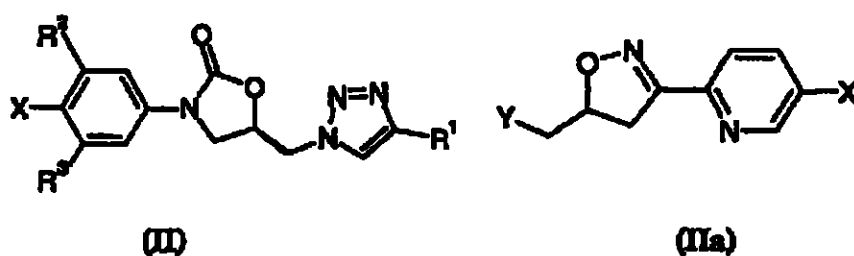
la reacción de cicloadición con 1-cloro-1-cloruro de etenosulfonyl con un derivado de azida en un proceso para formar un compuesto de la fórmula (I) donde R₁ es un radical 4-cloro se efectúa a 0 °C y a 100 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, bien sea en un solvente inerte, preferiblemente clorobenceno, cloroformo, o dioxano, o mas preferiblemente sin un solvente

j) una ruta alterna a un solo epímero preferido en el anillo de isoxazolina es mediante hidrólisis enantioselectiva de estearasa de una mezcla racémica de ésteres en el centro pro-quiral para obtener un grupo hidroxilo que se puede convertir en un radical NR⁴R⁵ como se describe en la presente, donde el

isómero no deseado se puede reciclar, por ejemplo como se muestra en el esquema abajo



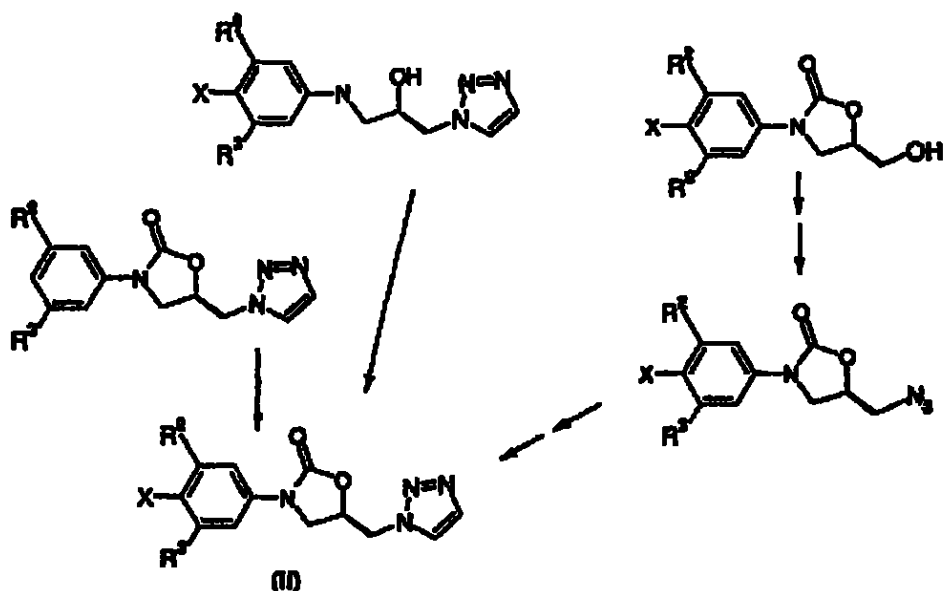
La formación de los compuestos de fórmulas (II) y (IIa) como se emplean en b) arriba



donde cada X es independientemente un grupo de residuos útil en el acoplamiento por paladio [0] por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, trifluorometilsulfonilo, trimetilestanil, trialcoxisililo, o un residuo de ácido bórico se puede efectuar mediante cualquier método conocido en el arte para preparar estos tipos de compuestos, consultar por ejemplo WO 03/022824

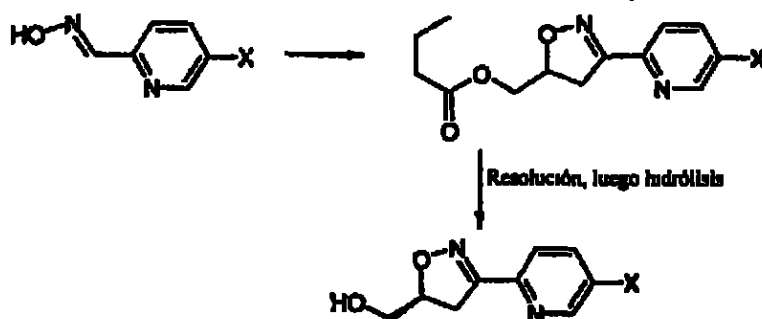
Por ejemplo, el sistema de 3 anillos de un compuesto de fórmula (II) se puede preparar en diversas formas como se ilustra abajo, para el triazole sin sustituir. Se pueden utilizar procesos similares para los triazoles sustituidos. Se aprecia que X en la fórmula (II) como se muestra en el esquema abajo, puede ser el mismo en toda la preparación del sistema de 3 anillos, o se puede alterar en un punto apropiado, antes del acople con el compuesto de fórmula (IIa), por ejemplo un compuesto de fórmula (II) donde X es I o Br se puede convertir en un compuesto donde X es un ácido bórico o éster, o un derivado de trimetilestanil y luego se acopla con un compuesto de fórmula (IIa) con un radical X apropiado, por ejemplo Br o I. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (IIa) donde X es un ácido bórico o éster, o un derivado de

trimetilestanil, se puede hacer reaccionar con un compuesto de formula (II) donde X es un derivado halo apropiado como I o Br

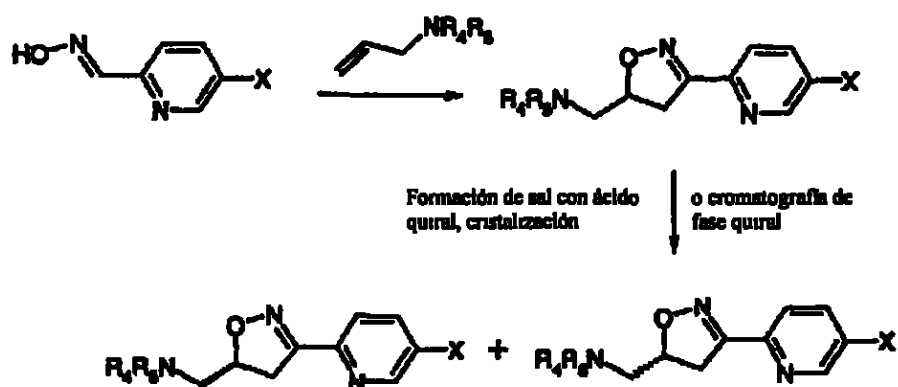


Los compuestos de fórmula (IIa) se pueden derivar de un derivado de piridina oxima sustituida como se muestra abajo, donde X es Br o I. El derivado mismo de oxima se puede derivar de unos derivados simples de halo-piridina mediante aldehído-halopiridinas. Cuando se requiere un solo enantiomero, el centro quiral en el anillo de isoxazole se puede introducir mediante cualquier medio conocido en el arte, por ejemplo por medio de la resolución de un grupo éster, por ejemplo empleando una enzima como una lipasa para obtener la selectividad. Este proceso se ilustra abajo para un butil éster, sin embargo se apreciará que se pueden emplear otros alquilo o alquenoil ésteres y que la resolución y la hidrólisis se pueden obtener en un solo paso mediante una hidrólisis selectiva de éster catalizada con una enzima. Igualmente se apreciará que la resolución se puede alcanzar mediante la esterificación catalizada por enzima de un grupo hidroxilo, seguido por hidrólisis para obtener el alcohol quiral que se muestra abajo. Entonces el grupo hidroxilo se puede preparar para obtener el compuesto requerido de fórmula (IIa). Se apreciará que X en la fórmula (IIa) como se muestra en el esquema abajo, puede ser el mismo en toda la preparación del sistema de 2 anillos, o se puede alterar en un punto apropiado antes del acople con el compuesto de fórmula (II).

162



La ciclización citada arriba alternativamente se puede realizar con un derivado alílico de amina para obtener directamente un derivado de amina como en la siguiente secuencia. Adicionalmente, es bien sabido que las mezclas racémicas de aminas se pueden resolver mediante la formación de sal con un ácido quiral como ácido canforsulfónico seguido por cristalización. Los isómeros alternativamente se pueden resolver empleando la cromatografía de fase quiral.

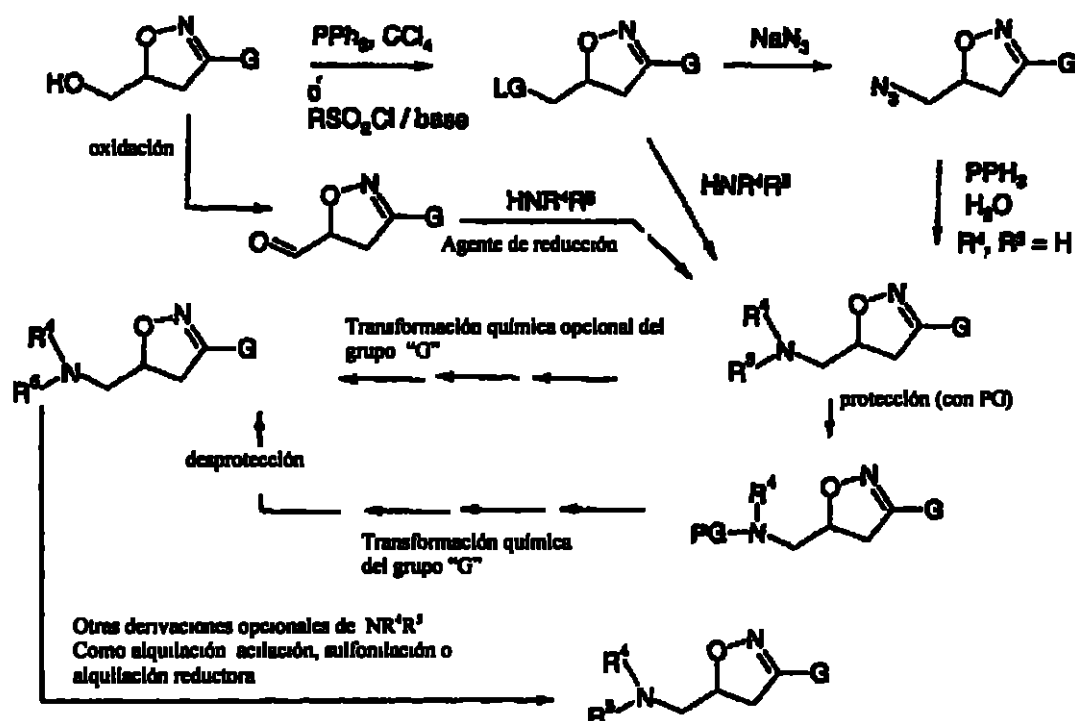


la conversión del grupo hidroxilo en los intermedios que se muestran arriba en el radical NR^4R^5 se puede lograr como se muestra en la secuencia abajo. Unos precursores alternos para el radical NR^4R^5 son por ejemplo azido, ftalimido, halo [u otros grupos de residuos (LO) como un mesilato o tosilato ester]

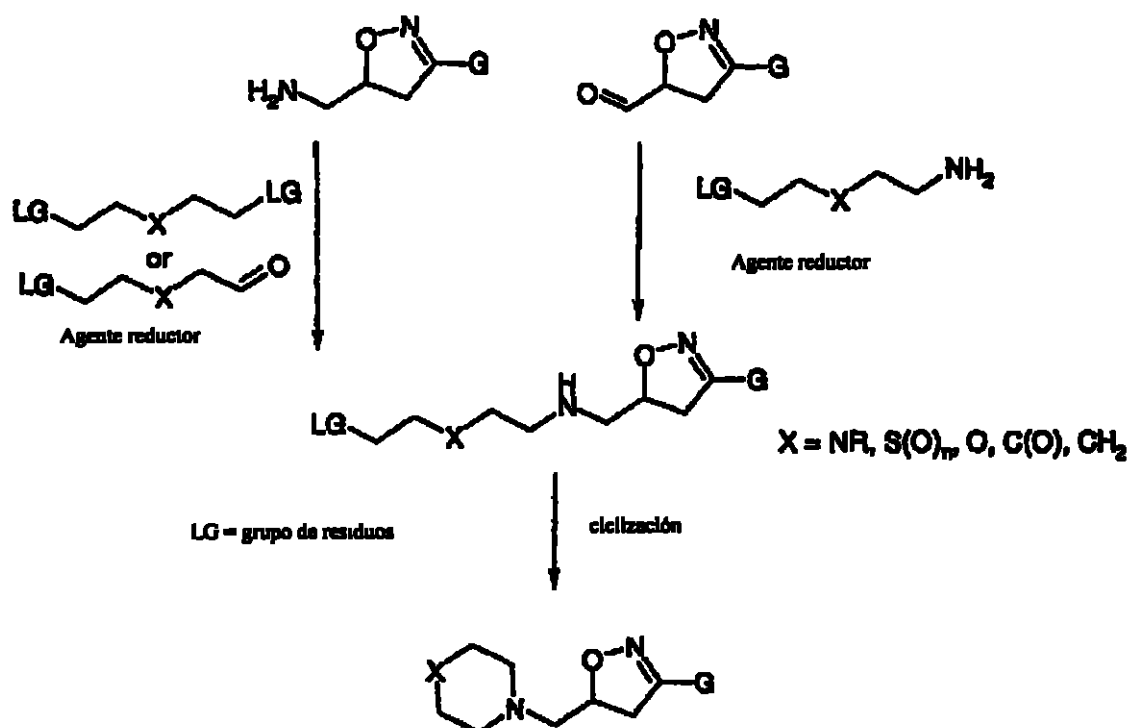
Se apreciara que las secuencias sintéticas que se muestran en el esquema abajo se pueden aplicar en cualquier etapa apropiada durante la preparación del compuesto, y por lo tanto que G, en los esquemas abajo, puede representar unos sistemas de anillos de piridilo, piridilo-fenilo, piridil-

163

fenilo oxazoindinona o piridilo-fenil-oxazolidinona-metiltriazole sustituidos apropiadamente,



Alternativamente se pueden preparar compuestos donde NR^4R^5 juntos forman un anillo como se describe en la secuencia abajo. Alternativamente, el paso de cristalización se puede efectuar empleando una alquilación intramolecular reductora si $\text{LG} = \text{aldehído}$.



Los compuestos de la formula (IIa), donde X es un ácido bórico o ester y Y es NR^4R^5 son novedosos y forman un aspecto independiente de la invención. Compuestos particulares de este aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (IIa) donde R^4 y R^5 son como se define en cualquiera de los aspectos o incorporaciones de la invención descritos arriba o a continuación. Los compuestos de la formula (IIa) donde X es un halógeno y Y es OR^4 son novedosos y forman un aspecto independiente de la invención. Los compuestos particulares de este aspecto de la invención son los Intermedios 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26 y 31.

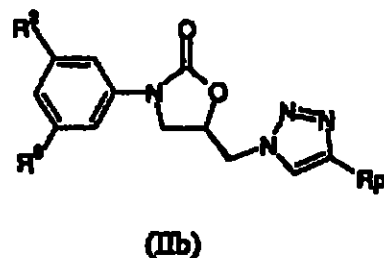
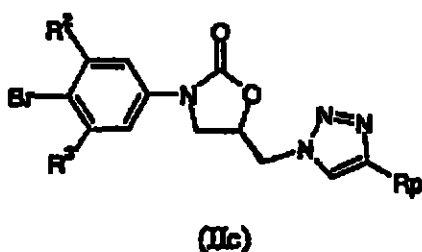
Se entendera que "X es un ácido bórico o ester" significa que X es el grupo $-\text{B}(\text{OR}^A)(\text{OR}^B)$, donde R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrogeno y un grupo (1-4C)alquilo (como metilo, etilo e isopropilo), o R^A y R^B juntos forman un puente de 2 o 3 carbonos entre los dos atomos de oxigeno adheridos al atomo de boro para formar respectivamente un anillo de 5- o 6- miembros (donde el puente de 2 o 3 carbonos es opcionalmente sustituido por entre 1 y 4 grupos metilo, por ejemplo para formar un puente 1,1,2,2-tetrametiletieno), o R^A y R^B juntos forman un grupo 1,2-fenilo (produciendo así un catechol ester).

La extracción de cualquier grupo de protección, la formación de una sal farmaceutica mente aceptable y/o la formacion de un éster hidrolizable en vivo o una amida están dentro de las destrezas de un quimico organico comun, empleando unas técnicas estandar. Adicionalmente, los detalles sobre estos pasos, por ejemplo la preparacion de profármacos de ester hidrolizable en vivo estan dispuestos, por ejemplo, en la sección arriba sobre los citados ésteres.

Cuando se requiere una forma opticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener al efectuar los procesos descritos arriba empleando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de un paso de reaccion apropiado), o por medio de la resolucion de una forma racemica del compuesto o intermedio utilizando un procedimiento estandar o mediante la separacion cromatografica de diastereoisomeros (cuando se produce). Unas técnicas enzimaticas también pueden ser utiles en la preparacion de compuestos opticamente activos y/o intermedios.

Similarmente, cuando se requiere un regioisómero de un compuesto de la invención, se puede obtener desarrollando uno de los procedimientos descritos arriba empleando un regioisómero puro como material de partida, o por medio de la resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios empleando un procedimiento estándar

Se pueden manufacturar compuestos de la fórmula (II) donde X = Br (fórmula (IIc)) a partir de compuestos de la fórmula (II) donde X = H (fórmula (IIb)) mediante la brominación directa de una solución del compuesto de fórmula (IIb) empleando bromo generado in situ a partir de un bromato, un bromuro y un ácido (donde R y R son independientemente H o F y R_p se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, cianometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y -Si[(1-4C)alquil]₃)



Se apreciara que la producción de bromo en el medio de la reacción, por ejemplo mediante la reacción entre un bromato, un bromuro y ácido, de acuerdo con la reacción



es una manera conveniente para evitar los problemas asociados a la degradación de las soluciones de bromo con el tiempo

Convenientemente, el ácido y el bromuro se pueden proveer juntos mediante el uso de ácido hidrobromico. En forma apropiada, el bromuro se adiciona como una solución en agua, por ejemplo una solución acuosa de ácido hidrobromico, como una solución acuosa de ácido hidrobromico al 48% peso/peso. Se puede utilizar cualquier concentración conveniente de la citada solución.

Convenientemente el bromato es un bromato de metal alcalino, como bromato de potasio o bromato de sodio. Apropiadamente el bromato se agrega como una solución en agua.

El compuesto de formula (IIb) se puede disolver en cualquier solvente orgánico apropiado. En este contexto, apropiado significa que el solvente organico debe ser miscible con agua y no debe reaccionar con los otros reagentes.

El ácido acético es un solvente apropiado. El compuesto de formula (IIb) se puede disolver en una mezcla del citado solvente orgánico apropiado, como ácido acético y agua.

Convenientemente, se añade la solución acuosa de bromuro a la solución del compuesto de formula (IIb), luego se agrega la solución de bromato.

La reacción entre bromato y bromuro en presencia de ácido es exotérmica. Convenientemente, un recipiente que contiene la mezcla de la reacción se puede enfriar, por ejemplo en un baño de hielo, pero la conservación a una temperatura en particular no es indispensable para la producción o la calidad del producto manufacturado. Convenientemente un recipiente que contiene la mezcla de la reacción se enfría en un baño de hielo de manera que la temperatura de la reacción varía entre 10 y 30°C durante la adición de bromato.

Apropiadamente se emplea un ligero excedente molar de bromato y bromuro comparado con la cantidad del compuesto de fórmula (IIb) utilizada.

La tasa de adición de la solución de bromato no es crítica. Convenientemente, se adiciona a una tasa de manera que la temperatura de la reacción se mantiene entre 10 y 30°C durante la adición de bromato.

La mezcla de la reacción se puede revolver, por ejemplo más o menos a temperatura ambiente, hasta que la reacción se completa. Típicamente, la reacción puede necesitar 3-4 horas para completarse, incluyendo el tiempo requerido para la adición de bromato.

Una vez se completa la reacción, es deseable extraer cualquier excedente de bromo generado antes de aislar el producto. Convenientemente esto se puede lograr mediante la adición de una solución de metabisulfito, por ejemplo una solución de metabisulfito sódico en agua. Se agrega suficiente metabisulfito para que reaccione con todo el bromo residual.

El producto se puede aislar mediante cualquier método conveniente, por ejemplo mediante la filtración de la mezcla de la reacción, o por medio de la disolución en otro solvente orgánico y apropiado, y lavado y evaporación. Si el producto se solidifica por la mezcla de la reacción, puede ser conveniente volver a disolverlo (por ejemplo calentando la solución, por ejemplo a alrededor de 80-85 °C) y permitir la cristalización en forma controlada.

De acuerdo con otra característica de la invención, se dispone un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica mente aceptable, o un éster hidrolizable en vivo del mismo para el uso en un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante terapia.

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se dispone un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiera el citado tratamiento, que comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéutica mente aceptable, o un éster hidrolizable en vivo del mismo.

La invención también dispone un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica mente aceptable, o un éster hidrolizable en vivo del mismo, para el uso como un medicamento y el uso de un compuesto de la invención de la presente invención, o una sal farmacéutica mente aceptable, o un éster hidrolizable en vivo del mismo, en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, como el hombre.

Con el fin de emplear un compuesto de la invención, un éster hidrolizable en vivo o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo, incluyendo una sal farmacéutica mente aceptable de un éster hidrolizable en vivo, (a continuación, en esta sección, en relación con una composición farmacéutica "un compuesto de esta invención") para el tratamiento terapéutico (incluyendo profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, en particular en el tratamiento de infecciones, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un ester hidrolizable en vivo o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo, incluyendo una sal farmacéutica mente aceptable de un ester hidrolizable en vivo y un diluyente o excipiente farmacéutica mente aceptable

Las composiciones de la invención pueden ser en una forma apropiada para el uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración como colirios, para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para aplicar dosis intravenosas, subcutáneas, sublinguales, intramusculares, como supositorio para administración rectal)

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener (es decir, mediante la co-formulación) o se puede administrar (simultáneamente, secuencialmente o separadamente) con uno o varios fármacos conocidos seleccionados entre otros agentes antibacterianos clínicamente útiles (por ejemplo, β -lactamos, macrólidas, quinolonas o aminoglicósidos) y/u otros agentes anti-infecciosos (por ejemplo, un triazole o una anfotericina antifungal). Estos pueden incluir carbapenemos, por ejemplo meropenem o imipenem, para ampliar la efectividad terapéutica. Los compuestos de esta invención también se pueden coformular o coadministrar con proteínas que aumentan la permeabilidad bactericida (BPI) o con inhibidores de bomba de eflujo para mejorar la actividad contra las bacterias gramonegativas y las bacterias resistentes a los agentes antimicrobianos. Los compuestos de esta invención también se pueden coformular o coadministrar con una vitamina, por ejemplo Vitamina B, como Vitamina B2, Vitamina B6, Vitamina B12 y ácido fólico. Los compuestos de la invención también se pueden formular o coadministrar con inhibidores de ciclooxigenasa (COX), particularmente inhibidores COX-2

En un aspecto de la invencion, un compuesto de la invencion se coformula con un agente antibacteriano activo contra bacterias gramopositivas

En otro aspecto de la invencion, un compuesto de la invención se coformula con un agente antibacteriano activo contra bacterias gramonegativas

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invencion se coadministra con un agente antibacteriano activo contra bacterias gramopositivas

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se coadministra con un agente antibacteriano activo contra bacterias gramonegativas

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos empleando excipientes farmaceuticos convencionales, muy conocidos en el arte. Por lo tanto, las composiciones para ser utilizadas en forma oral pueden contener, por ejemplo, uno o varios agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes. Una composicion farmacéutica para ser administrada en forma intravenosa puede contener, en forma ventajosa, (por ejemplo para aumentar la estabilidad) un bactericida apropiado, un agente antioxidante o reductor, o un agente secuestrante apropiado.

Unos excipientes apropiados farmaceutica mente aceptables para una formulacion en tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulado y desintegracion como almidon de maiz o acido algénico, agentes aglutinantes como almidon, agentes lubricantes como estearato de magnesio, acido estearico o talco, agentes conservantes como etilo o propilo p-hidroxibenzoato y anti-oxidantes, como ácido ascórbico. Las formulaciones en tableta pueden estar cubiertas o sin cubierta, bien sea para modificar su desintegracion y posterior absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal o para mejorar su estabilidad y/o presentacion, en cualquier caso, empleando agentes y procedimientos convencionales de recubrimiento muy conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden ser en forma de capsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente solido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolin, o como cápsulas blandas de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un aceite como aceite de maní, parafina liquida o aceite de oliva

Generalmente las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino, junto con uno o varios agentes de suspension como carboximetilcelulosa sodica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia, agentes dispersantes o hidratantes como lecitina o productos de condensacion de un oxido de alquilenos con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de oxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de oxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensacion de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensacion de oxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidruos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitan Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o varios conservantes (como etilo o propilo -hidroxibenzoato, antioxidantes (como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (como sacarosa, sacarina o aspartame)

Se pueden formular suspensiones aceitosas mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal (como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida) Las suspensiones aceitosas tambien pueden contener un agente espesante como cera de abejas, parafina fina o alcohol de cetilo Se pueden agregar agentes edulcorantes como aquellos descritos arriba y agentes saborizantes para obtener una preparación oral agradable al gusto Estas

composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante como ácido ascórbico

Los polvos y granulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o hidratante, un agente de suspensión y uno o varios conservantes. Unos agentes dispersantes o hidratantes y de suspensión apropiados se ejemplifican por aquellos ya citados. También se pueden encontrar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Unos agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales como goma de acacia o tragacanto, fosfatidas naturales como semilla de soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidruro de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de los citados ésteres parciales con óxido de etileno como monooleato de polioxietileno sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden ser en forma de una suspensión estéril inyectable, acuosa u oleosa, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos empleando uno o varios agentes dispersantes o hidratantes y agentes de suspensión apropiados, que ya fueron citados arriba. Una preparación estéril inyectable también puede ser una solución o una suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butanediol. Se pueden emplear agentes que aumentan la solubilidad, por ejemplo ciclodextrinas.

Las composiciones para administración mediante inhalación pueden ser en la forma de un aerosol presurizado convencional para dispersar el ingrediente activo bien sea como un aerosol que contiene unas gotículas solidas o liquidas finamente divididas. Se pueden utilizar unos propulsores convencionales de aerosol como hidrocarburos fluorinados volatiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol está convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad medida del ingrediente activo.

Para mayor información sobre la formulacion, se remite el lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch, Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o varios excipientes para producir una forma de una sola dosis necesariamente deberá variar de acuerdo con el huesped que se esta tratando y la vía de administracion en particular. Por ejemplo, una formulación para una administracion oral para humanos en general va a contener, por ejemplo, desde 50 mg hasta 5 g de agente activo compuesto, con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que podrá variar desde 5 hasta alrededor de 98 por ciento por peso de la composición total. Las formas de unidad de dosis generalmente van a contener alrededor de 200 mg hasta alrededor de 2 g de un ingrediente activo. Para mayor información sobre las Vías de Administración y los Regimenes de Dosis, se remite el lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch, Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Una composición farmacéutica mente apropiada de esta invención es una apropiada para la administración oral en forma de unidad de dosis, por ejemplo una tableta o capsula que contiene entre 1 mg y 1 g de un compuesto de esta invencion, preferiblemente entre 100 mg y 1 g de un compuesto. Especialmente se prefiere una tableta o cápsula que contiene 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 composicion farmaceutica de la invención es una apropiada para una inyección intravenosa, subcutanea 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 invencion

Cada paciente podra recibir, por ejemplo, una dosis diaria intravenosa, subcutanea o intramuscular de 0.5 mg kg^{-1} a 20 mg kg^{-1} de un compuesto de esta invención, administrando la composicion de 1 a 4 veces por dia. En otra incorporacion, se administra una dosis diaria de 5 mg kg^{-1} a 20 mg kg^{-1} de un compuesto de esta invencion. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular se puede administrar mediante una inyeccion embolada. Alternativamente la dosis intravenosa se puede administrar mediante una infusion continua sobre un periodo de tiempo. Alternativamente cada paciente puede recibir una dosis oral diaria que puede ser aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrando la composición de 1 a 4 veces por día.

En lo anterior, otra composición farmacéutica, otro metodo, uso y caracteristica de manufactura de medicamento, las incorporaciones alternas y preferidas de los compuestos descritos en la presente tambien aplican.

Actividad antibacteriana

Los compuestos farmaceutica mente aceptables de la presente invención son agentes antibacterianos utiles que tienen un buen espectro de actividad en vitro contra organismos estándar gramo-positivos, que se emplean para el cribado de la actividad contra las bacterias patógenas. Notablemente, los compuestos farmaceutica mente aceptables de la presente invencion muestran actividad contra enterococos, neumococos y cepas resistentes a la meticilina de *S aureus* y estafilococos coagulasa negativa, junto con cepas de *haemophilus* y *moraxella*. El espectro antibacteriano y la potencia de un compuesto en particular se pueden determinar mediante un sistema de prueba estandar.

Las propiedades (antibacterianas) de los compuestos de la invención también se pueden demostrar y evaluar en vivo en pruebas convencionales, por ejemplo mediante una dosis oral y/o intravenosa de un compuesto a un mamifero de sangre caliente empleando unas tecnicas estándar.

Los siguientes resultados se obtuvieron en una prueba estandar in vitro La actividad se describe en terminos de concentraci3n inhibidora minima (MIC) determinada por la t3cnica de diluci3n agar con un tama1o de in3culo de 10⁴CFU/mancha T3picamente, los compuestos son activos en el rango de 0.01 a 256 µg/ml

Se probaron los estafilococos en agar, empleando un in3culo de 10⁴ CFU/mancha y una temperatura de incubaci3n de 37°C durante 24 horas – condiciones est3ndar de prueba para la expresi3n de la resistencia a la meticilina

Se probaron los estreptococos y los enterococos en agar adicionado con 5% de sangre de caballo defibrinado, un in3culo de 10⁴ CFU/mancha y una temperatura de incubaci3n de 37°C en una atmosfera de 5% di3xido de carbono durante 48 horas – se requiere sangre para el crecimiento de algunos de los organismos de la prueba Se probaron los organismos gramo negativos exigentes en caldo Mueller-Hinton, adicionado con hemina y NAD, cultivados en forma aer3bica durante 24 horas a un 37°C y con un in3culo de 5x10⁴ CFU/pozo

Por ejemplo, se obtuvieron los siguientes resultados para el compuesto del Ejemplo 3

<u>Organismo</u>		<u>MIC (µg/ml)</u>
Staphylococcus aureus	MSQS	0.5
	MRQR	0.5
Streptococcus pneumoniae		0.13
Haemophilus influenzae		8
Moraxella catarrhalis		1
Streptococo pneumoniae resistente a linezolid		1

MSQS = sensible a la meticilina y sensible a la quinolona

MRQR = resistente a la meticilina y resistente a la quinolona

La actividad de los compuestos de la invencion contra MAO-A se ensay3 utilizando un analisis estandar in vitro basado en enzimas de h3gado

humano expresadas en levadura, como se describe en Biochem Biophys Res Commun 1991, 181, 1084-1088. Los compuestos de los Ejemplos mostraron valores K_i de $\geq 5 \mu\text{M}$ cuando se midieron en un análisis como el de arriba. El Ejemplo 3 mostró un valor K_i de $>22 \mu\text{M}$. En contraste, el Ejemplo de Referencia 16 mostro un valor K_i de $0.35 \mu\text{M}$.

Se apreciara que, como se describe en nuestra solicitud de patente WO 03/072575, los compuestos con 4-alquilo triazoles generalmente demostraron un valor de inhibicion MAO-A menor que los compuestos analogos de triazole sin sustituir.

Ciertos intermedios y/o Ejemplos de Referencia descritos a continuacion estan dentro del ámbito de la invención y/o también pueden poseer una actividad util y se disponen como otra característica de la invención. Un ejemplo en particular es el Ejemplo de Referencia 16.

La invencion ahora se ilustra con, pero no se limita a, los siguientes Ejemplos en los cuales, salvo si se indica en contrario:

- (i) las evaporaciones se efectuaron mediante evaporacion rotatoria al vacio y los procedimientos de preparación se efectuaron después de extraer los solidos residuales mediante filtracion,
- (ii) las operacional se realizaron a temperatura ambiente, que tipicamente esta en el rango de $18-26^\circ\text{C}$ y sin exclusion de aire, salvo si se indica en contrario, o salvo si la persona con destreza en el arte trabajaría de otra manera bajo una atmósfera inerte,
- (iii) se utilizó la cromatográfica en columna para purificar los compuestos, bien sea mediante procedimiento instantaneo en gel de sílice de fase normal 60, malla 230-400 o mediante el procedimiento instantaneo en gel de sílice de fase inversa (C-18, RecliSep, Isco, Inc), o mediante HPLC en gel de sílice de fase inversa (ej. Aguas YMC ODS AQ, C-18) utilizando una plataforma Gilson 215, salvo si se indica en contrario,
- (iv) los rendimientos unicamente se dan para efectos de ilustración y no son necesariamente los máximos alcanzables,
- (v) la estructura de los productos de la invención en forma general se confirmo por NMIR y tecnicas de espectro de masa [en forma general se determinó el espectro de resonancia magnética de proton en DMSO-d_6 salvo si

se indica en contrario, empleando un espectrómetro Bruker a 300, 400 o 500 MHz, los cambios químicos se reportan en partes por millón campo debajo de tetrametilsilano como un estándar interno (escala) o relativo al solvente. Se muestran las multiplicidades pico, por lo tanto s, singlete, d, doblete, AB o dd, doblete de dobletes, dt, doblete de tripletos, dm, doblete de multipletos, t, triplete, m, multiplete, br, ancho, se realizó una espectroscopia de masa empleando un espectrómetro de masa Micromass Quattro Micro (para ESP) y un instrumento Agilent 1100 MSD (para APCI), se determinaron las rotaciones ópticas un 589nm a 20°C empleando un polarímetro Perkin Elmer 341,

(vi) cada intermedio se purificó hasta obtener el estándar requerido para el paso siguiente y se caracterizó con suficiente detalle para confirmar que la estructura asignada estaba correcta, se evaluó la pureza mediante HPLC, LC-MS, TLC, o NMR y se determinó la identidad mediante una espectroscopia de masa y/o espectroscopia NMR según lo apropiado,

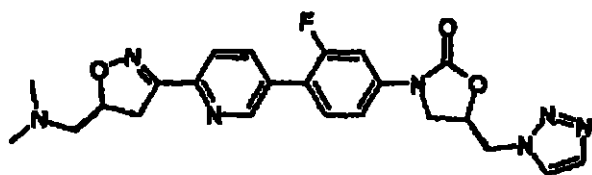
(vii) donde se pueden emplear las siguientes abreviaturas -

DMF es N,N-dimetilformamida, DMA es N,N-dimetilacetamida, TLC es cromatografía en capa delgada, HPLC es cromatografía líquida a presión alta, MPLC cromatografía líquida a presión media, DMSO es dimetilsulfoxido, CDCl_3 es cloroformo deuterado, MS es espectroscopia de masa, ESP es electrospray, EI es impacto de electron, CI es ionización química, APCI es ionización química presión atmosférica, EtOAc es acetato de etilo, MeOH es metanol, fosfórico es $(\text{HO})_2\text{-P(O)-O-}$ fosfínico es $(\text{HO})_2\text{-P-O-}$, Blanqueador es "Clorox" 6 15% hipoclorito de sodio, BDAC es 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, TBF es tetrahydrofurano, TFA es ácido trifluoroacético, RT es temperatura ambiente, éter es dietiléter, cf = compare, HATU es O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluoro fosfato

(viii) las temperaturas se dan en °C

(ix) MP resina de carbonato es una resina de fase sólida para ácido secuestrante, disponible en Argonaut Technologies, cuya estructura química es $\text{PS-CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3^+(\text{CO}_3^{2-})_{0.5}$

Ejemplo 1 (5R)-3[4-(6-[(5S)-5-[(dimetilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

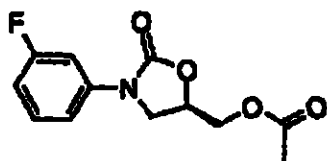


Se combinó y calentó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 12, 0.30 g, 1.09 mmol), dimetilamina (2M solución en THF, 6 ml, 12 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) en un recipiente sellado a 100 °C durante 5 días. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 10 % metanol en diclorometano) produciendo {[[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}dimetilamina crudo como un sólido ceroso (225 mg). Este material (220 mg, 0.77 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 330 mg, 0.85 mmol), carbonato de potasio (320 mg, 2.3 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (90 mg, 0.078 mmol) se suspendió en DMF (4 ml) y agua (0.4 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora y luego se combinó directamente con una pequeña porción de gel de sílice. Después de secar el gel de sílice al vacío, el material se sometió directamente a cromatografía en columna [gel de sílice, 1 a 20 % metanol en (20% acetonitrilo en diclorometano)]. El material obtenido en esa forma se trituró con metanol dietiléter (1:10) seguido por filtración y enjuague con dietiléter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (205 mg) punto de fusión 212°C.

MS (electrorociado) 466 (M+1) para C₂₃H₂₄FN₇O₃

¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ 2.50 (s, 6H), 2.89 (bm, 2H), 3.29 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.03 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

Intermedio 1 **Acido acetico (5R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil ester**

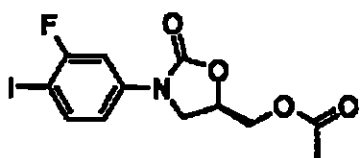


Se suspendió (5R)-3-(3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (40 g, 0 189 mol, consultar Upjohn WO 94-13649) al agregar diclorometano seco (400 ml) bajo nitrógeno mediante mezclado. Se añadió trietilamina (21 g, 0 208 mol) y 4-dimetilaminopiridina (0 6 g, 4 9 mmol), seguido por adición mediante goteo de anhídrido acético (20 3 g, 0 199 mol) durante 30 minutos y se continuo revolviendo a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agrego bicarbonato de sodio saturado acuoso (250 ml), la fase organica se separo, se lavo con 2% fosfato sódico dihidrogeno, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para obtener el producto deseado (49 6g) como un aceite.

MS (ESP) 254 (MH⁺) para C₁₂H₁₂FNO₄

NMR (300MHz) (CDCl₃) 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)

Intermedio 2 **Acido acetico (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil ester**



Se disolvió ácido acetico (5R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster (Intermedio 1, 15 2 g, 60 mmol) en una mezcla de cloroformo (100 ml) y acetonitrilo (100 ml) bajo nitrógeno y se añadió trifluoroacetato de plata (16 96 g, 77 mmol). Se agregó yodo (18 07 g, 71 mmol) en porciones durante 30 minutos a la solución mezclada vigorosamente y se continuo revolviendo a temperatura ambiente durante 18 horas. Puesto que la reacción no se

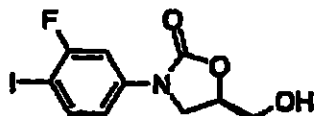
completo, se agregó otra porción de trifluoroacetato de plata (2.64 g, 12 mmol) y se continuó revolviendo durante 18 horas. Después de filtración, se agregó la mezcla a una solución de tiosulfato de sodio (3%, 200 ml) y diclorometano (200 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con tiosulfato de sodio (200 ml), bicarbonato de sodio saturado acuoso (200 ml), solución salina (200 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó. El producto crudo se suspendió en isohexano (100 ml) y se añadió suficiente dietileter para disolver la impureza marrón mientras se revolvía durante 1 hora. La filtración produjo el producto deseado (24.3 g) como un sólido crema.

MS (ESP) 380 (MH^+) para $C_{12}H_{11}FNO_4$

NMR(300MHz) (DMSO- d_6) 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)

Intermedio 3 (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona

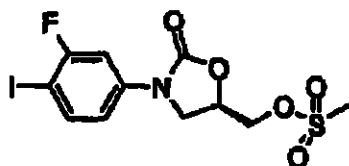


Se trató ácido acético ((5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil) ester (Intermedio 2, 30 g, 79 mmol) con carbonato de potasio (16.4 g, 0.119 mmol) en una mezcla de metanol (800 ml) y diclorometano (240 ml) a temperatura ambiente durante 25 minutos, luego se neutralizó inmediatamente mediante la adición de ácido acético (10 ml) y agua (500 ml). El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en diclorometano (1.2 L), la solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se secó (sulfato de magnesio). La filtración y la evaporación produjeron el producto deseado (23 g).

MS (ESP) 338 (MH^+) para $C_{10}H_9FNO_3$

NMR (300MHz) (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)

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

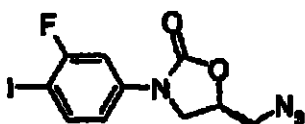


Se revolvio (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 3, 25 0 g, 74 2 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0 °C Se agrego trietilamina (10 5 g, 104 mmol) seguida por cloruro de metanosulfonilo (11 2 g, 89 0 mmol) y la reacción se revolvio durante la noche, calentándola lentamente a temperatura ambiente La solucion amarilla se diluyó con bicarbonato de sodio y el compuesto se extrajo utilizando diclorometano (3x250 ml) La capa organica se seco (sulfato de magnesio), se filtro y se concentro para obtener el producto deseado como un solido amarillo claro (30,3 g)

MS (ESP) 416 (MH⁺) para C₁₁H₁₁FINO₅S

¹H-NMR(300MHz)(DMSO-d₆) 3 24 (s, 3H), 3 82 (dd, H), 4 17 (t, H), 4 43-4 52 (m, 2H), 4 99-5 03 (m, 1H), 7 21 (dd, 1H), 7 55 (dd, 1H), 7 83 (t, 1H)

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

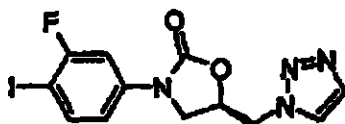


Se disolvió [(5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil metanosulfonato (Intermedio 4, 6 14 g, 14 7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) Se agrego azida de sodio (1 92 g, 29 6 mmol) y la reaccion se revolvio a 75 °C durante la noche La mezcla amarilla se vertió sobre bicarbonato de sodio medio saturado y se extrajo utilizando acetato de etilo La capa organica se lavo tres veces con agua, se secó (sulfato de magnesio), se filtro y se concentro para obtener el compuesto del titulo como un solido amarillo (4 72 g)

MS (ESP) 363 (MH⁺) para C₁₀H₈FIN₄O₂

¹H-NMR(300MHz)(DMSO-d₆) 3 72-3 82 (m, 3H), 4 14 (t, 1H), 4 89-4 94 (m, 1H), 7 22 (dd, 1H), 7 57 (dd, 1H), 7 83 (t, 1H)

Intermedio 6 (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

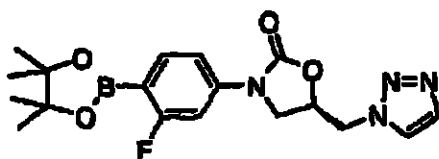


Se revolvió (5R)-5-(azidometil)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 5, 30 3 g, 72 9 mmol) en 1,4-dioxano Se agrego biciclo [2 2 1]hepta-2,5-dieno(40 3 g, 437 mmol) y la reaccion se calentó a 100 °C durante la noche La mezcla marron resultante se filtró y el producto deseado se obtuvo como un sólido marrón claro (14 8 g)

MS (ESP) 389 (MH⁺) para C₁₂H₁₀FIN₄O₂

¹H-NMR(300Mz)(DMSO-d₆) 3 90 (dd, 1H), 4 23 (t, 1H), 4 84 (d, 2H), 5 11-5 18 (m, 1H), 7 14 (dd, 1H), 7 49 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7 82 (t, 1H), 8 17 (s, 1H)

Intermedio 7: (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se suspendio (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 6, 2 g, 5 15 mmol), bis(pinacolato)diboro, 2 62 g (10 3 mmol), acetato de potasio, 2 5 g (25 5 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano complejo, 0 38 g (0 52 mmol) en DMSO, 15 ml La mezcla se calentó a 80 °C durante 40 minutos para obtener una solucion negra transparente Luego se añadió

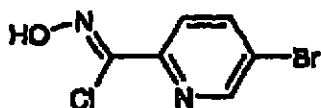
acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se filtró mediante celite, se lavó con solución salina saturada (2 x 100 ml), se seco sobre sulfato de sodio y se evaporo. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 40 a 100% acetato de etilo en hexano, seguido por 1-5% acetonitrilo en acetato de etilo) para obtener el producto como un sólido cristalino color canela, 1.97 g (98%) (nota - unas purezas intensamente coloradas se levigaron antes de la banda del producto, se requirió un levigado adicional para obtener el producto)

NMR(300Mz) (DMSO-d₆) δ 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.83 (d, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),

Alternativamente

Se disolvió (5R)-3-(3-fluoro-4-yodofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 6, 5 g, 12.9 mmol), pinacolborano, 2.9 ml (20 mmol), trietilamina, 5.4 ml (39 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (11), 0.92 g (1.3 mmol) en dioxano, 70 ml. La mezcla se calentó a 100 °C durante 90 minutos para obtener una solución negra, que se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporo. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0 a 5% metanol en diclorometano con 1% trietilamina) para obtener el producto como un sólido marrón claro, 3.1 g

Intermedio 8. 5-bromo-N-hidroxipiridina-2-cloruro de carboximidoilo



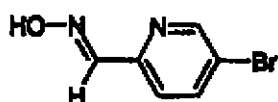
Se disolvió 5-bromopiridina-2-carbaldehído oxima (49.5 g, 246.3 mmol) en DMF (150 ml) seguido por la adición de N-clorosuccinimida (39.5 g, 295.5 mmol). Luego se llevaron burbujas de gas de HCl a la solución durante 20 segundos para iniciar la reacción, que luego se dejó revolver durante 1 hr. La reacción se vertió sobre agua destilada (1 L) y el producto precipitado de la

filtración se recolectó mediante vacío. La torta de filtrado se lavó con agua destilada (2 x 500 ml) y luego se seco durante la noche en un horno de vacío a 60 °C (-30 pulgadas Hg) para producir el producto como un polvo blanco (55 g)

¹H-NMR(300Mz)(CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)

NOTA: Lachrymator

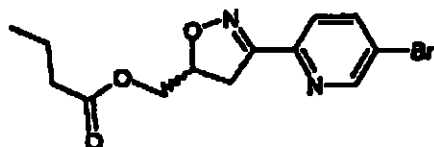
Intermedio 8a 5-Bromopiridina-2-carbaldehído oxima



Se agregó 5-bromo-piridina-2-carbaldehído (X. Wang y colaboradores, Tetrahedron Letters 41(2000), 4335-4338) (60 g, 322 mmol) a metanol (700 ml) y luego se añadió agua (700 ml) seguido por la adición de clorhidrato de hidroxilamina (28 g, 403 mmol). Se agregó carbonato de sodio (20.5 g, 193.2 mmol) en agua (200 ml) y la reacción se revolvio durante 30 minutos. Luego se añadió agua (500 ml) y el producto precipitado se filtro y se lavó con agua (2 x 300 ml) para obtener el producto deseado (60 g)

NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (d, 1H), 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H), 11.84 (s, 1H)

Intermedio 9 [3-(5-Bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]butirato de metilo

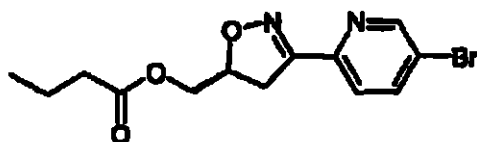


Se agregó 5-bromo-N-cloruro de hidroxipiridina (Intermedio 8, 46 g, 195.7 mmol) a EtOAc (200 ml) seguido por la adición de butirato de alilo (145 ml, 1020.4 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Luego se añadió trietilamina (30 ml, 215.8 mmol) en EtOAc (100 ml) en forma de goteo durante 1 hora. Luego se permitió que la reacción se revolviera durante 1 hora a 0 °C y después se

añadió EtOAc (1 L) El producto precipitado se retiró de la filtración mediante vacío y el producto filtrado se concentró al vacío para producir el producto (65 g)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 0.81 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H)

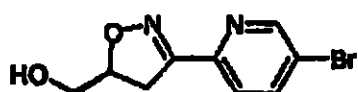
Intermedio 10: (5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]butirato de metilo



(+) Isómero asignado como (5S) con base en la comparación con Chem Lett 1993 p 1847

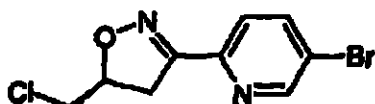
Se disolvió [3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]butirato de metilo racémico (Intermedio 9, 80 g, 0.244 mol) en acetona (4 L) y se agregó 0.1 M fosfato de potasio solución amortiguadora (pH~7) (4 L) revolviendo vigorosamente para obtener una solución amarilla transparente. Se agregó PS-lipasa (1.45 g, Sigma cat no L-9156) y la mezcla se revolvió suavemente a temperatura ambiente durante 42 hrs. La solución se dividió en 3 volúmenes iguales de ~2.6 L y cada uno se extrajo con diclorometano (2 x 1 L), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El [(5R)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]butirato de metilo sin reaccionar se aisló mediante cromatografía instantánea en columna (9:1 hexano:acetato de etilo) como un aceite amarillo transparente, 36.4 g (45.5%)

Intermedio 11 [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol



Se disolvió [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]butirato de metilo (Intermedio 10, 16 88 g, 0,051 mol) en metanol (110 ml) Se agrego 50% hidróxido de sodio acuoso (3 6 ml, 0 068 mol) La solución se revolvio a RT durante 15 minutos, se agregó 1M HCl (75 ml), seguido por la concentracion al vacio hasta alcanzar un volumen total ~100ml Se agrego agua (~50 ml) y el producto precipitado blanco se recolectó y se enjuagó con agua El producto filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se seco sobre sulfato de sodio y se evaporo El residuo solido se recolecto y se enjuago con 10 l hexano acetato de etilo, luego se combinó con el producto precipitado inicial antes de secarlo al vacio para obtener el compuesto del titulo como un sólido cristalino blanco, 12,3 g (93%) El analisis quiral HPLC indicó que <0 5 % del (-) isómero estaba presente $[\alpha]_D = +139$ (c = 0 01 g/ml en metanol)

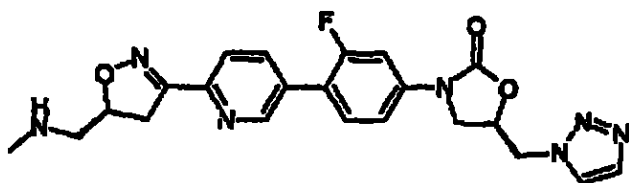
Intermedio 12: 5-Bromo-2[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina



Se disolvio [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 11, 4 g, 16 mmol) en diclorometano (80 ml) Se añadio trifenilfosfina (7 0 g, 26 7 mmol) y tetracloruro de carbono (9 ml, 93 mmol) y la mezcla se revolvio a temperatura ambiente durante 2 horas La solución se concentró y se purifico mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 7 3 hexano diclorometano) para producir el producto del titulo como un sólido blanco (3 9 g)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3 42-3 73 (m, 4H), 4 98 - 5 08 (m, 1H), 7 84 (dd, 1H), 7 90 (d, 1H), 8 65 (d, 1H)

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

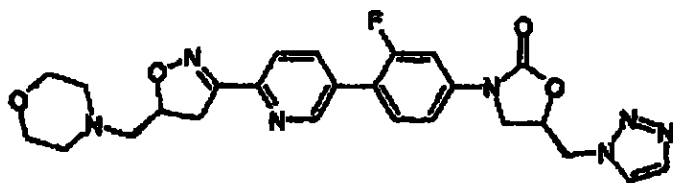


Se combino 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 12, 0 40 g, 1 45 mmol), metil amina (2M solución en THF, 8 ml, 16 mmol) y yoduro de tetrabutil amonio (2 mg, cantidad catalítica) y se calentó en un recipiente sellado a 100°C durante 5 días. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 10 % metanol en diclorometano) produciendo {[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}metilamina crudo como un sólido ceroso (160 mg). Este material (155 mg, 0 57 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 245 mg, 0 63 mmol), carbonato de potasio (240 mg, 1 74 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0 057 mmol) se suspendió en DMF (3 ml) y agua (0 3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora y luego se combinó directamente con una pequeña porción de gel de sílice. Después de secar el gel de sílice al vacío, el material se sometió directamente a cromatografía en columna [gel de sílice, 1 a 20% metanol en (20% acetonitrilo en diclorometano)]. El material obtenido en esa forma se trituró con metanol dietileter (1 10) seguido por filtración y enjuague con dietileter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (75 mg) punto de fusión 215 °C.

MS (electrorociado) 452 (M+1) para C₂₂H₂₂FN₇O₃

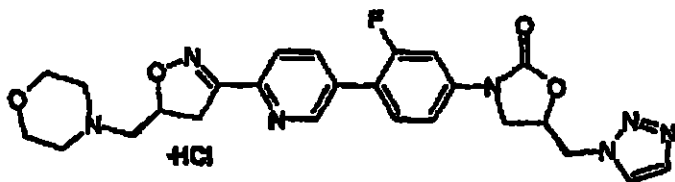
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2 57 (s, 3H), 3 14 (d, 2H), 3 37 (dd, 1H), 3 67 (dd, 1H), 3 96 (dd, 1H), 4 30 (t, 1H), 4 86 (d, 2H), 5 05 (m, 1H), 5 19 (m, 1H), 7 42 (dd, 1H), 7 59 (dd, 1H), 7 69 (t, 1H), 7 76 (s, 1H), 8 01 (d, 1H), 8 08 (d, 1H), 8 18 (s, 1H), 8 24 (bs, 1H), 8 84 (s, 1H).

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



Se suspendió 4-{[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}(Intermedio 13, 325 mg, 0.99 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 350 mg, 0.90 mmol), carbonato de potasio (420 mg, 3.04 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (120 mg, 0.10 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos, se dejó enfriar y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con acetonitrilo y el producto filtrado combinado se evaporó, se redisolvió en acetonitrilo y se absorbió sobre gel de sílice. El material que se volvió a absorber se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, 1 a 10 % metanol en (20 % acetonitrilo en diclorometano)]. El material obtenido en esa forma se revolvio con metanol caliente (20 ml) y se diluyó con dietileter (20 ml) seguido por filtración y enjuague con dietileter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (154 mg) punto de fusión 230 °C. MS (electrorociado) 508 (M+1) para C₂₅H₂₆FN₇O₄. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.47 (bm, 4H), 2.56 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.56 (bm, 4H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

Ejemplo 3a (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona, sal de clorhidrato

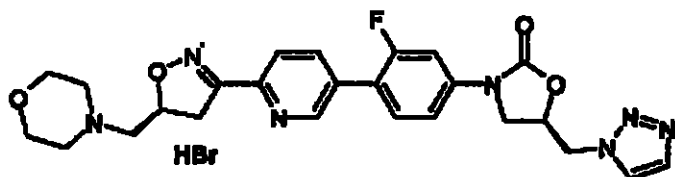


Se disolvió (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 3, 1 g, 1.97 mmol), en una mezcla de acetonitrilo (5 ml), metanol (5 ml), DMF (5 ml) y diclorometano (15 ml), luego se enfria a 0°C. Se agregó ácido clorhídrico (4 M solución en dioxano, 0.5 ml, 2 mmol) y la solución transparente se diluyó con dietiléter (30 ml) para obtener una suspensión. Los sólidos se recolectaron, se enjuagaron con dietiléter y se secaron al vacío a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (909 mg) punto de fusión 242 °C.

MS (electrorociado) 508 (M+1) para C₂₅H₂₆FN₇O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.18 (bm, 2H), 3.33 - 3.55 (bm, 4H), 3.72 - 3.88 (bm, 4H), 3.95 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.37 (bm, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.17 (bs, 1H).

Ejemplo 3b (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona, sal de hidrobromuro



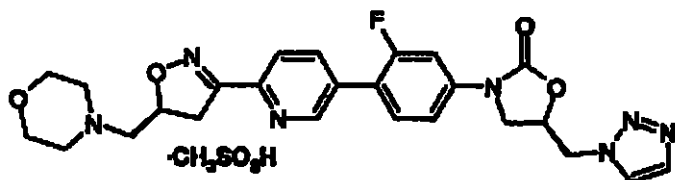
A una solución del Ejemplo 3 (380 mg, 7.5 mmol) en isopropanol/diclorometano (1:1, 20 mL) y revolviendo vigorosamente, se agregó HBr en ácido acético (33%, 0.3 mL). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se codestiló dos veces con una mezcla de isopropanol/agua (1:1, 2x 5 mL). El residuo se disolvió en isopropanol/agua caliente (2:1, 20 mL) y el

producto se precipitó debido a la adición de isopropanol frío (20 mL). El sólido se recolectó mediante filtración y se seco bajo presión reducida a 48°C para obtener 367 mg de la sal de hidrobromuro del Ejemplo 3 como un sólido incoloro, mp >280°C (dec)

MS electroneutralizado 508 (M+1) para $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.20 (bm, 2H), 3.45 - 3.60 (bm, 4H), 3.70 - 3.84 (bm, 4H), 3.92 - 4.01 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.30 (bm, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.13 (bs, 1H)

Ejemplo 3c. (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona, sal de ácido metanosulfónico

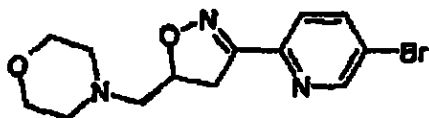


Se disolvió (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 3, 100 mg, 0.197 mmol), en 1:1 acetonitrilo metanol (50 ml) con calentamiento. Se agregó ácido metanosulfónico (0.5 M solución en metanol, 0.4 ml, 0.2 mmol) y la solución transparente se concentró a 10 ml y se diluyó con acetato de etilo para obtener una suspensión. Los sólidos se recolectaron, se enjuagaron con acetato de etilo y se secaron al vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (100 mg) punto de fusión 165 - 168 °C

MS (electroneutralizado) 508 (M+1) para $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3H), 3.19 (bm, 2H), 3.40 - 3.59 (bm, 4H), 3.64-3.82 (bm, 4H), 3.92 - 4.02 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.28 (bm, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H)

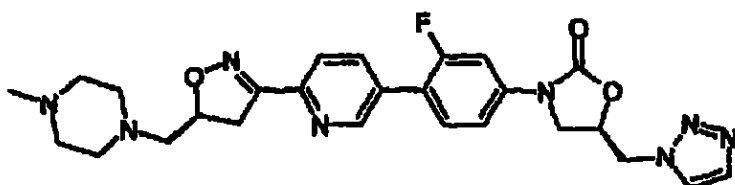
Intermedio 13: 4-[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}morfolina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (0.30 g, 1.09 mmol), morfolina (1 g, 11.5 mmol), yoduro de tetrabutil amonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 115 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (345 mg).

MS (electrorociado) 327 (M+1) para $C_{13}H_{16}BrN_3O_2$

Ejemplo 4 (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-{(5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5-dehidroisoxazol-3-il}piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



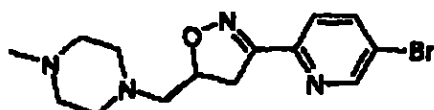
Se suspendió 1-[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-4-metilpiperazina Intermedio 14, 360 mg, 1.06 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 350 mg, 0.90 mmol), carbonato de potasio (420 mg, 3.04 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg, 0.10 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 60 minutos, se dejó enfriar, se absorbió directamente sobre gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, 1 a 20

% metanol en (20 % acetonitrilo, 1% trietilamina en diclorometano)] El material obtenido en esa forma se revolvió con metanol caliente (10 ml) y se diluyó con dietileter (60 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (190 mg) punto de fusión 218°C

MS (electrorociado) 521 (M+1) para $C_{26}H_{29}FN_8O_3$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.22 (bm, 4H), 2.55 (bm, 7H), 3.25 (dd, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.52 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

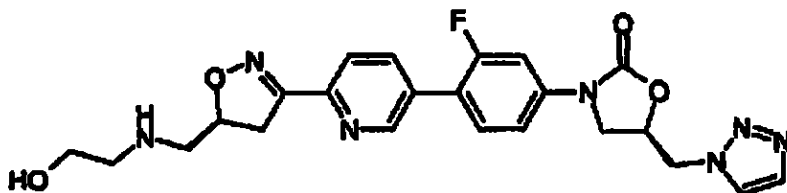
Intermedio 14. 1-[[[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]-4-metilpiperazina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 12, 0.30 g, 1.09 mmol), 1-metilpiperazina (0.9 ml, 10 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 20 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (360 mg)

MS (electrorociado) 340 (M+1) para $C_{14}H_{19}BrN_4O$

Ejemplo 5 (5R)-3-{3-fluoro-4-[6-((5S)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il]fenil}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

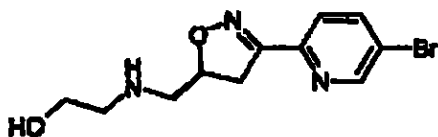


Se suspendió 2-({[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)etanol (**Intermedio 15**, 315 mg, 1,05 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**Intermedio 7**, 350 mg, 0,90 mmol), carbonato de potasio (420 mg, 3,04 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (120 mg, 0,10 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 60 minutos, se dejó enfriar, se absorbió directamente sobre gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, 1 a 20 % metanol en (20 % acetonitrilo, 1% trietilamina en diclorometano)]. El material obtenido en esa forma se revolvió con metanol caliente (10 ml) y se diluyó con dietiléter (60 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (170 mg) punto de fusión 190 °C.

MS (electrorociado) 482 (M+1) para $C_{23}H_{24}FN_7O_4$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,4 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 3,29 (dd, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,50 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,29 (t, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,86 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Intermedio 15 2-({[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)etanol

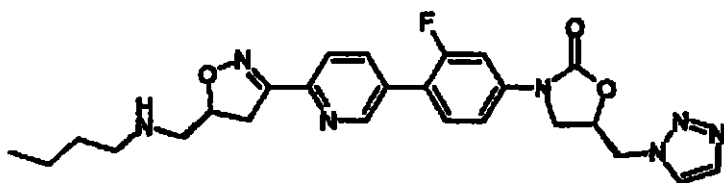


Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (**Intermedio 12**, 0,30 g, 1,09 mmol), etanolamina (0,6 ml, 9,7 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 20 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos

veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (315 mg).

MS (electrorociado) 301 (M+1) para $C_{11}H_{14}BrN_3O_2$

Ejemplo 6: (5R)-3-[4-(6-((5S)-5-[(butilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il)]piridin-3-il)-3-fluorofenil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

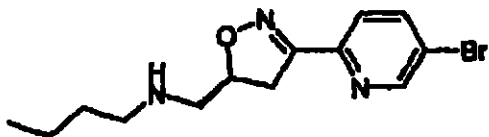


Se suspendió *N*-{[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}butan-1-amina (**Intermedio 16**, 335 mg, 1.07 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**Intermedio 7**, 350 mg, 0.90 mmol), carbonato de potasio (420 mg, 3.04 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg, 0.10 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 60 minutos, se dejó enfriar, se absorbió directamente sobre gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, 1 a 20 % metanol en (20 % acetonitrilo en diclorometano)]. El material obtenido en esa forma se revolvio con metanol caliente (10 ml) y se diluyó con dietileter (60 ml) seguido por filtración y enjuague con dietileter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (190 mg) punto de fusión 230 °C.

MS (electrorociado) 494 (M+1) para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.06 (d, 2H), 3.35 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

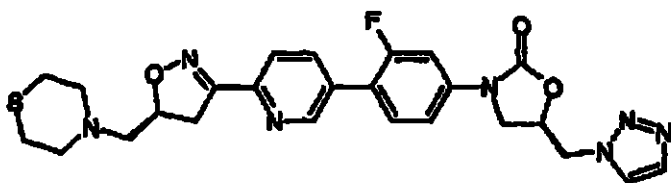
Intermedio 16 N-[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}butan-1-amina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl]piridina (Intermedio 12, 0 30 g, 1 09 mmol), *n*-butilamina (1 0 ml, 10 mmol), yoduro de tetrabutil amonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 20 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (335 mg).

MS (electrorociado) 313 (M+1) para C₁₃H₁₈BrN₃O

Ejemplo 7 (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(tiomorfolin-4-ylmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl]piridin-3-yl}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



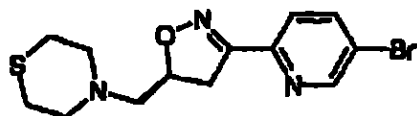
Se suspendió 4- {[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil} tiomorfolina (Intermedio 17, 280 mg, 0 82 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 349 mg, 0 90 mmol), carbonato de potasio (340 mg, 2 46 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (95 mg, 0 082 mmol) en DMP (5 ml) y agua

(0.5 ml) La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora, se dejó enfriar y se filtró. El producto filtrado se combinó con gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1 a 10 % metanol diclorometano). El material obtenido en esa forma se disolvió en metanol tibio (5 ml) y diclorometano (5 ml), la solución se concentró con calentamiento a 5 ml y se dejó enfriar, produciendo un precipitado. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con metanol, agua, de nuevo con metanol, luego con dietileter y se secaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (150 mg) punto de fusión 222 - 225 °C.

MS (electrorociado) 524 (M+1) para $C_{25}H_{26}FN_7O_3S$

^1H -NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2.58 (bm, 6H), 2.75 (bm, 4H), 3.24 (dd, 1H), 3.52 (dd, 5.1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

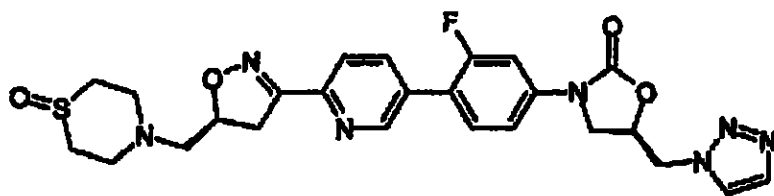
Intermedio 17. 4-[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}tiomorfolina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl]piridina (Intermedio 12, 1 g, 3.26 mmol), tiomorfolina (3 g, 29 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (3 ml) y se calentó a 110 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 10 a 50% acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (635 mg).

^1H -NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2.57 (bm, 6H), 2.72 (bm, 4H), 3.17 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.77 (s, 1H).

Ejemplo 8 (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-[(5S)-5-[(1-óxido-tiomorfolin-4-il)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

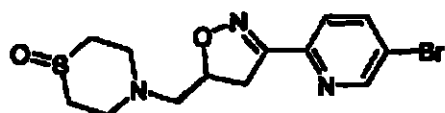


Se suspendió 4-[[[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]tiomorfolina 1-óxido (Intermedio 18, 130 mg, 0.36 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 155 mg, 0.40 mmol), carbonato de potasio (150 mg, 1.09 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (42 mg, 0.036 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora, se dejó enfriar y se filtró. El producto filtrado se combinó con gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1 a 15 % metanol en diclorometano). El material obtenido en esa forma se disolvió en metanol tibio (5 ml) y diclorometano (5 ml), la solución se concentró con calentamiento a 5 ml y se dejó enfriar, produciendo un precipitado. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con metanol, luego con dietileter y se secaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (110 mg) punto de fusión 218-220 °C.

MS (electrorociado) 540 (M+1) para C₂₅H₂₆FN₇O₄S

¹H-NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 2.64 - 2.78 (m, 6H), 2.87 (bm, 2H), 3.01 (bq, 2H), 3.26-2.0 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Intermedio 18: 4-[[[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]tiomorfolina 1-óxido

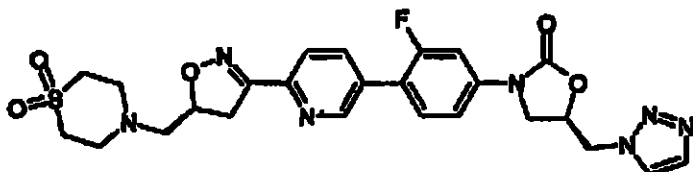


Se disolvió 4-([(5S)-3-(5-bromopiridín-2-íl)-4,5-dihidroisoxazol-5-íl]metil]tiomorfolina (Intermedio 17, 150 mg, 0.44 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó compuesto sólido de monopersulfato Oxona® [2KHSO₂KHSO₄·K₂SO₄ (160 mg, 0.26 mmol)] y se retiró el baño frío. La mezcla se revolvió durante 20 minutos, se suspendió en acetonitrilo-metanol (1:1) y se filtró. El producto filtrado se combinó con gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 1 - 50% metanol en diclorometano) para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (130 mg).

MS (electrorociado) 359 (M+1) para C₁₃H₁₆NaO₂S

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.60 - 2.77 (m, 6H), 2.86 (bm, 2H), 3.00 (bq, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.78 (s, 1H)

Ejemplo 9. (5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[1-dioxidotiomorfolin-4-íl]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-íl}piridín-3-íl)-3-fluorofenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ílmetil)-1,3-oxazolidín-2-ona



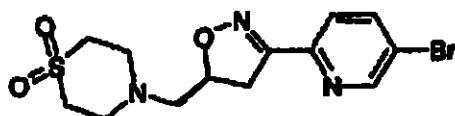
Se suspendió 4-([(5S)-3-(5-bromopiridín-2-íl)-4,5-dihidroisoxazol-5-íl]metil]tiomorfolina 1,1-dióxido (Intermedio 19, 185 mg, 0.49 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-íl)fenil]-5-(1H-

1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**Intermedio 7**, 205 mg, 0.53 mmol), carbonato de potasio (200 mg, 1.45 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (60 mg, 0.051 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora, se dejó enfriar y se filtró. El producto filtrado se combinó con gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1 a 10 % metanol en diclorometano). El material obtenido en esa forma se disolvió en etanol tibio (5 ml) y diclorometano (5 ml), la solución se concentró con calentamiento a 5 ml y se dejó enfriar, produciendo un precipitado. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con metanol, agua, de nuevo con metanol, luego con dietileter y se secaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (125 mg) punto de fusión 200 - 203 °C.

MS (electrorociado) 556 (M+I) para $C_{25}H_{26}FN_7O_5S$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.79 (m, 2H), 3.06 (m, 8H), 3.26 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 5.3, 96 (dd, 1H), 4.29 (1,1H), 4.86 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Intermedio 19 4-{[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}tiomorfolina 1,1-dióxido



Se disolvió 4-{[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}tiomorfolina (**Intermedio 17**, 200 mg, 0.56 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó compuesto sólido de monopersulfato Oxona® [$2KHSO_5$, $KHSO_4$, K_2SO_4 (620 mg, 1.01 mmol)] y se retiró el baño frío. La mezcla se revolvió durante 16 horas, se suspendió en acetonitrilo metanol (1 l) y se filtró. El producto filtrado se combinó con gel de sílice y se secó al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 4 - 20% metanol en diclorometano).

para obtener un sólido casi blanco (215 mg) Este material se identificó como el *N*-óxido del compuesto del título

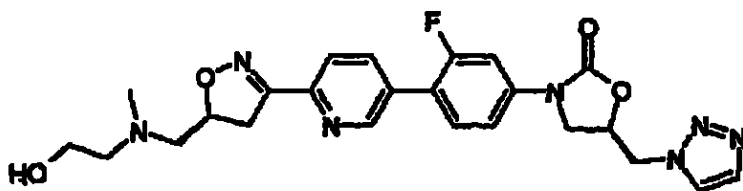
MS (electrorociado) 391 (M+1) para C₁₃H₁₆N₃O₄S

Se logro la conversion al compuesto del título como sigue Se combino el *N*-óxido preparado arriba (205 mg, 0.53 mmol) con trifenilfosfina (250 mg, 0.95 mmol) en DMF (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 15 minutos La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavo con agua La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y acetato de etilo THF (1:1) Las capas organicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 10 a 100% acetato de etilo en hexanos) para obtener 4-[[[(5*S*)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil]morfolina 1,1-dióxido como un sólido casi blanco (190 mg)

MS (electrorociado) 375 (M+1) para C₁₃H₁₆N₃O₃S

¹H-NMR (400 MHz, PMSO-d₆) δ 2.76 (m, 2H), 3.03 y 3.06 (2 X bm 8H), 3.20 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)

Ejemplo 10. (5*R*)-3-{3-fluoro-4-[6-((5*S*)-5-{[2-hidroxi-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



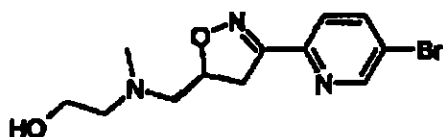
Se suspendió 2-[[[(5*S*)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil](metil)amino]etanol (Intermedio 20, 335 mg, 1.07 mmol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 420 mg, 1.08 mmol), carbonato de potasio (450 mg, 3.26 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (125 mg, 0.108 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml) La mezcla se calentó a 80 °C durante 40 minutos, se dejó enfriar, se absorbió directamente sobre gel de

silice y se seco al vacío. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de silice, 0 a 20 % metanol en (20 % acetonitrilo, 1% trietilamina en diclorometano)]. El material obtenido en esa forma se cristalizó a partir de metanol, se recolectó y se enjuagó con dietiléter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (70 mg) punto de fusión 153 - 156 °C.

MS (electrorociado) 496 (M+1) para $C_{24}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.48 (bm, 2H), 2.63 (bm, 2H), 3.27 [dd, 1H], 3.47 (bq, 2H), 3.51 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.37 (bm, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

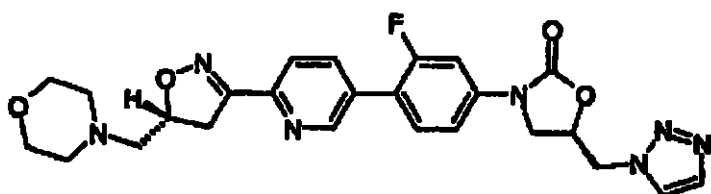
Intermedio 20 2-[[[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil](metil)amino]etanol



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 12, 0.30 g, 1.09 mmol), 2-(metilamino)etanol (0.9 ml, 11.2 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 110 °C durante 3.5 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el compuesto crudo del título como un aceite amarillo espeso (335 mg).

MS (electrorociado) 315 (M+1) para $C_{12}H_{16}BrN_3O_2$

Ejemplo 11 (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

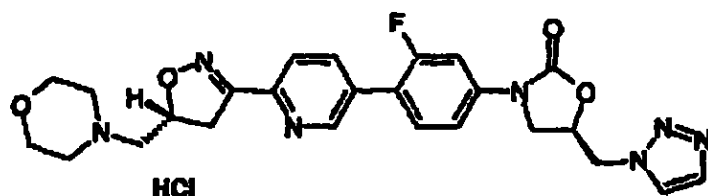


Se suspendió 4-{[(5R)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}morfolina (**Intermedio 23**, 320 mg, 0.98 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (400 mg, 1.03 mmol), carbonato de potasio (**Intermedio 7**, 450 mg, 3.26 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (120 mg, 0.10 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 60 minutos, se dejó enfriar y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con acetonitrilo y el producto filtrado combinado se absorbió sobre gel de sílice. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1 a 10 % metanol en diclorometano). El sólido casi blanco obtenido en esa forma (430 mg) se disolvió en dioxano caliente (30 ml) y se trató con HCl (4M solución en dioxano, 0.25 ml, 1 mmol) para obtener una suspensión, que se diluyó con dietiléter (50 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter. La sal de clorhidrato del compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (400 mg) punto de fusión 239 - 245 °C.

MS (electrorociado) 508 (M+1) para $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (bm, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.49 (bm, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.96 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (a, 1H), 10.55 (bs, 1H).

Ejemplo 11a (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona, sal de clorhidrato

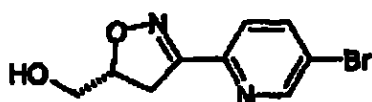


Se disolvió (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 11, 430 mg, 0.85 mmol) en dioxano caliente (30 ml) y se trató con HCl (4M solución en dioxano, 0.25 ml, 1 mmol) para obtener una suspensión que se diluyó con dietiléter (50 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido casi blanco (400 mg), punto de fusión 239 - 245 °C.

MS (electrospray) 508 (M+1) para C₂₅H₂₆FN₇O₄

¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 3.18 (bm, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.49 (bm, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.96 (m, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (1,1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.55 (bs, 1H).

Intermedio 21 [(5R)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol



Se disolvió (R,S)-[3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (preparado mediante hidrólisis del Intermedio 9, 3.1 g) en metanol caliente (25 ml), el cual posteriormente se separó mediante columna quiral (Chiral Pak AS) lavando con 30% isopropanol en hexanos. El compuesto del título [(-) isómero, 1.5 g] que se lavó primero de la columna se recolectó junto con el (+) isómero (segundo pico, 1.18 g). El análisis quiral HPLC indicó que < 2 % del (+) isómero estaba presente.

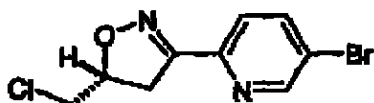
[α]_D = -125° (c = 0.0076 g/ml en metanol)

201

Preparación alterna del Intermedio 21

Se disolvió [3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]butirato de metilo racémico (Intermedio 9, 140 mg, 0.43 mmol) en acetona (10 ml) y se agregó 0.1 M fosfato de potasio solución amortiguadora (pH~7) (10 ml) revolviendo vigorosamente para obtener una solución amarilla transparente. Se agregó FS-lipasa (2 mg, Sigma cat no L-9156) y la mezcla se revolvió suavemente a temperatura ambiente durante 5 hrs cuando el análisis con HPLC indicó 40% de conversión. La solución se diluyó con agua a 40 ml y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se trituró con 3 l hexano dietiléter (2 x 20 ml) para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (35 mg). El análisis quiral HPLC indicó que < 0.5 % del (+) isómero estaba presente.

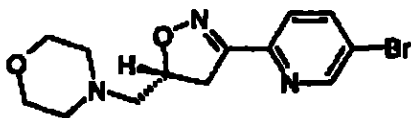
$[\alpha]_D = -140^\circ$ (c = 0.01 g/ml en metanol)

Intermedio 22. 5-Bromo-2-[(5R)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin

Se disolvió [(5R)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 21, 0.274 g, 1.06 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió trifenilfosfina (0.8 g, 3.05 mmol) y tetracloruro de carbono (0.6 ml, 6.2 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó metanol (0.5 ml) y la solución se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 5 a 20% acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (280 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ 3.42 - 3.73 (m, 4H), 4.98 - 5.08 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)

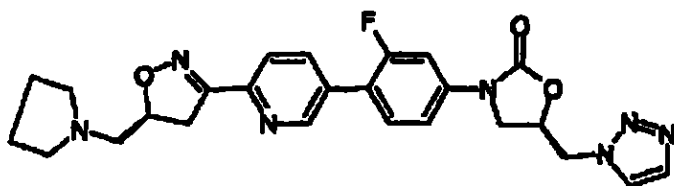
Intermedio 23: 4-[(5R)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}morfolina



Se combinó 5-bromo-2-[(5R)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 22, 0.276 g, 1.0 mmol), morfolina (0.9 ml, 10.3 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (0.9 ml) y se calentó a 115 °C durante 4 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el compuesto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (320 mg).

MS (electrorociado) 327 (M+1) para C₁₃H₁₆BrN₃O₂

Ejemplo 12: (5R)-3-(-3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



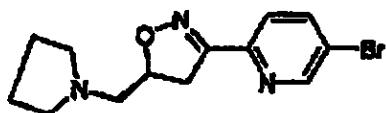
Se suspendió 5-bromo-2-[(5S)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 24, 305 mg, 0.98 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 380 mg, 0.98 mmol), carbonato de potasio (400 mg, 2.9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (114 mg, 0.099 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 40 minutos, se dejó enfriar, se filtró y se absorbió sobre gel de sílice. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (1 a 10 % metanol, 0.025 a 0.5 % trietilamina) en diclorometano]. El material obtenido en esa forma se disolvió en diclorometano (10 ml) y se

diluyó con dietileter (20 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter para obtener la base libre del compuesto del título (200 mg). Este material se disolvió en metanol diclorometano (1:5), se agregó HCl (4M solución en dioxano, 0.1 ml), la suspensión resultante se diluyó con dietiléter para obtener un precipitado. Los sólidos se recolectaron, se enjuagaron con dietileter, luego con acetato de etilo y se secaron al vacío para obtener la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido casi blanco (170 mg), punto de fusión 260-263 °C.

MS (electrorociado) 492 (M+1) para $C_{25}H_{26}FN_7O_3$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (bm, 2H), 2.02 (bm, 2H), 3.10 (bm, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.49 (bm, 2H), 3.61 (bm, 2H), 3.74 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (1,1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.93 (bs, 1H).

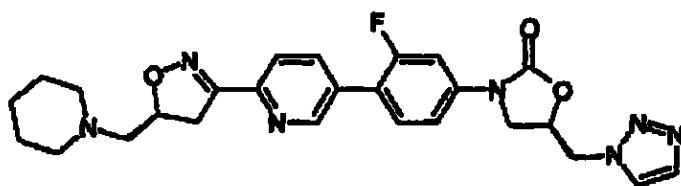
Intermedio 24 5-Bromo-2-[(5S)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 12, 0.30 g, 1.09 mmol), pirrolidina (1 ml, 12 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 85 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el compuesto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (305 mg).

MS (electrorociado) 311 (M+1) para $C_{13}H_{16}BrN_3O$

Ejemplo 13. (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

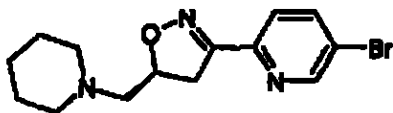


Se suspendió 5-bromo-2-[(5S)-5-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 25, 325 mg, 1.0 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 380 mg, 0.98 mmol), carbonato de potasio (400 mg, 2.9 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (114 mg, 0.099 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 40 minutos, se dejó enfriar, se filtró y se absorbió sobre gel de sílice. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (1 a 10 % metanol, 0.025 a 0.5 % trietilamina) en diclorometano]. El material obtenido en esa forma se disolvió en diclorometano (10 ml) y se diluyó con dietileter (20 ml) seguido por filtración y enjuague con dietileter para obtener la base libre del compuesto del título (200 mg). Este material se disolvió en metanol diclorometano (1:5), se añadió HCl (4M solución en dioxano, 0.16 ml), luego se diluyó con dietileter para obtener un precipitado. Los sólidos se recolectaron, se enjuagaron con dietiléter, luego con acetato de etilo y se secaron al vacío para obtener la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido casi blanco (260 mg) punto de fusión 211-215 °C.

MS (electrorociado) 506 (M+1) para C₂₆H₂₈FN₇O₃

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (t, 2H), 1.65-1.87 (bm, 4H), 2.99 (bm, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.41 (bt, 1H), 3.51 (bd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.83 (bs, 1H).

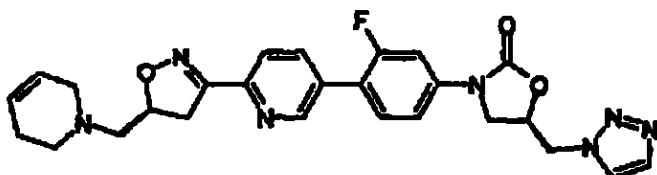
Intermedio 25 5-Bromo-2-[(5S)-5-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (**Intermedio 12**, 0.30 g, 1.09 mmol), piperidina (1 ml, 10.1 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y calentó a 85 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el compuesto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (325 mg).

MS (electrorociado) 325 (M+1) para $C_{14}H_{18}N_3O$

Ejemplo 14: (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



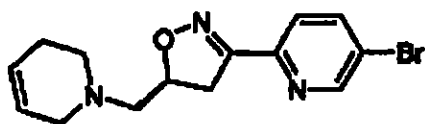
Se suspendió 5-bromo-2-[(5S)-5-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (**Intermedio 26**, 330 mg, 1.02 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**Intermedio 7**, 380 mg, 0.98 mmol), carbonato de potasio (400 mg, 2.9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (114 mg, 0.099 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 40 minutos, se dejó enfriar, se filtró y se absorbió sobre gel de sílice. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (1 a 10 % metanol, 0.025 a 0.5 % trietilamina) en diclorometano]. El material obtenido en esa forma se disolvió en

diclorometano (10 ml) y se diluyó con dietileter (20 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter para obtener la base libre del compuesto del título (200 mg). Este material se disolvió en metanol diclorometano (1:5), se agregó HCl (4M solución en dioxano, 0,13 ml), luego se diluyó con dietiléter para obtener un precipitado. Los sólidos se recolectaron, se enjuagaron con dietileter, luego con acetato de etilo y se secaron al vacío para obtener la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido casi blanco (230 mg).
punto de fusión 250-255 °C

MS (electrorociado) 504 (M+1) para $C_{26}H_{26}FN_7O_3$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.22 (bm, 1H), 3.34-3.62 (m, 6H), 3.74 (bm, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.88 (bm, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H)

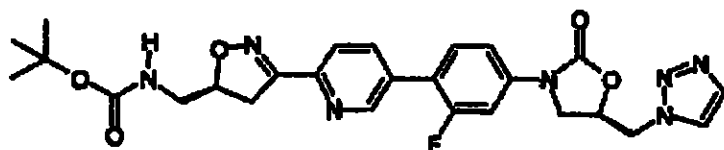
Intermedio 26 5-bromo-2-[(5S)-5-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina



Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 12, 0.30 g, 1.09 mmol), 1,2,3,6-tetrahidropiridina (1 ml, 10.9 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2 mg, cantidad catalítica) y DMSO (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el compuesto crudo del título como un sólido ceroso amarillo (330 mg).

MS (electrorociado) 323 (M+1) para $C_{14}H_{16}BrN_3O$

Ejemplo 15 *tert*-Butil{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}carbamato

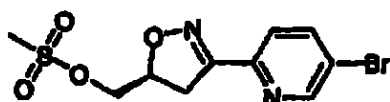


Se suspendió *tert*-butil {[3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}carbamato (Intermedio 30, 408 mg, 1.1 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 427 mg, 1.1 mmol), carbonato de potasio (456 mg, 3.3 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (64 mg, 0.06 mmol) en DMP (7.2 ml) y agua (0.72 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se filtró, luego se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 100% acetato de etilo a 50% acetonitrilo en acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido cristalino amarillo (227 mg) punto de fusión 228-230 °C.

MS (electrorociado) 536 (M+I) para C₂₆H₂₈FN₇O₅

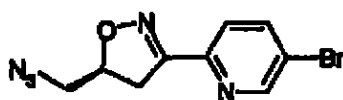
¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆) δ 1.37(s, 9H), 3.09-3.33 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 2H), 5.14-5.22 (m, 1H), 7.40-7.42 (dd, 1H), 7.56-7.60 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.98-8.00 (d, 1H), 8.04-8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

208 210

Intermedio 27: [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil metanosulfonato

Se agrego [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metanol (Intermedio 11, 3 g, 11.7 mmol) a diclorometano anhidro (15 ml) seguido por la adición de trietilamina (2.27 ml, 16.3 mmol). La solución se dejó enfriar a 0 °C seguido por la adición mediante goteo, de cloruro de sulfonil metano (1.08 ml, 1.4 mmol). La reacción se dejó revolver durante 2 horas a 0 °C y luego se añadió bicarbonato de sodio acuoso (20 ml). Después de una extracción posterior con diclorometano (2 x 20 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (4.8 g).

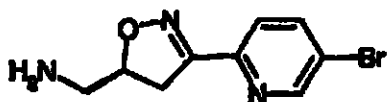
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.08 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H); 4.37 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.53 (m, 4H).

Intermedio 28: 2-[(5S)-5-(azidometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-5-bromopiridina

Se agrego [(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil metanosulfonato (Intermedio 27, 1.5 g, 4.6 mmol) a dimetil formamida (8 ml) seguido por la adición de azida de sodio (0.6 g, 9.0 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante seis horas y luego se adicionó a cloruro de sodio acuoso (10 ml) seguido por extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (1.1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (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)

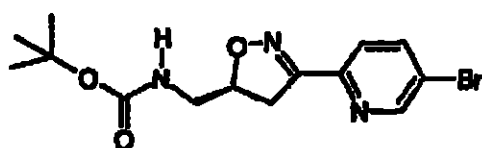
Intermedio 29: {[3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amina



Se disolvió 2-[(5S)-5-(azidometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-5-bromopiridina (Intermedio 28, 2 g, 7.1 mmol) en diclorometano, metanol agua 3:5:2:1 (13 ml) seguido por la adición de 8 gramos de resina de poliestireno con enlace de trifenilfosfina (Argonaut Technologies, Inc Foster City, CA USA) (1.6 mmol por gramo). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 16 horas y se filtró. La resina se lavó con diclorometano (20 ml) y metanol (10 ml) y luego los solventes se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (1.45 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.75 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H); 4.69 (m, 1H), 7.62 (d, 1.5 2H), 7.68 (d, 2H)

Intermedio 30: *tert*-Butil {[3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}carbamato

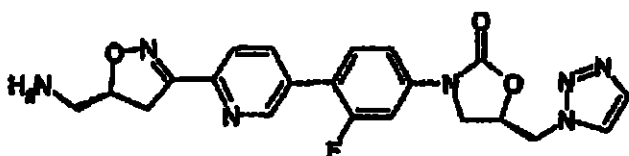


Se disolvió {[3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amina (400 mg, 1.56 mmol) en diclorometano (4 ml). Se agregó bicarbonato de sodio saturado acuoso (4 ml) a la mezcla de la reacción que se estaba revolviendo seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (1 g, 4.59 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 16 horas.

Se añadió diclorometano y agua y las capas se separaron. La capa de diclorometano se seco sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 a 50% acetato de etilo en hexanos). La evaporación del producto que contenía fracciones y el secado al vacío produjo el compuesto del título (408 mg).

MS (electrorociado) 301 (M+1) C₁₄H₁₈BrN₃O₃

Ejemplo de Referencia 16: (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



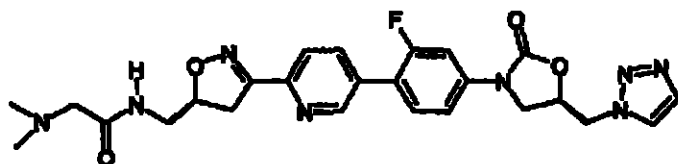
Se disolvió *tert*-butil {[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il))-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}carbamato (Intermedio 15, 150 mg, 0.29 mmol), en DMF/Dioxano (5 ml) seguido por la adición lenta de 4M HCl en dioxano (2.4 ml) y se dejó revolver durante 18 horas. El producto se precipitó con acetonitrilo/éter y se filtró bajo nitrógeno. El sólido amarillo se trituró utilizando éter. El compuesto del título se obtuvo en esta forma como un sólido cristalino amarillo (120 mg) punto de fusión, 119-122 °C.

MS (electrorociado) 438.2 (M+1) C₂₁H₂₀FN₇O₃

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.91-3.32 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 7.40-7.42 (dd, 1H), 7.56-7.60 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.95-8.01 (d, 1H), 8.04-8.07 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

213

Ejemplo 17; N^1 -{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}- N^2,N^2 -dimetilglicinamida clorhidrato



Se suspendió N^1 -{[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}- N^2,N^2 -dimetilglicinamida (Intermedio 31, 450 mg, 1.3 mmol), (5R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Intermedio 7, 512 mg, 1.3 mmol), carbonato de potasio (539 mg, 3.9 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (65 mg, 0.05 mmol) en DMF (8.1 ml) y agua (0.81 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. Una vez se completó la reacción, se dejó enfriar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con metanol. El producto filtrado se concentró por disminución y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 100% acetato de etilo a 30% metanol en acetato de etilo) que produjo N^1 -{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}- N^2,N^2 -dimetilglicinamida (0.435 g).

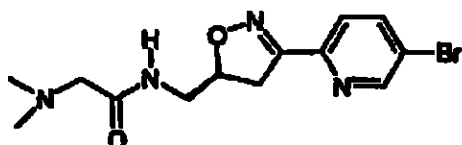
Este material (0.250 g, 0.5 mmol) se disolvió en DMF (3 ml), metanol (10 ml), diclorometano (5 ml) y acetonitrilo (10 ml) seguido por la adición de 4M HCl en dioxano (0.15 ml, 0.6 mmol) y se dejó revolver a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se agregó éter (30 ml) a la mezcla de la reacción. El sólido formado a partir de la precipitación del éter se filtró para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato. Punto de fusión 202-204 °C. MS (electrorociado) 523 (M+1) para $C_{25}H_{27}FN_8O_4$.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.43-2.55 (m, 6H), 3.21-3.35 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.86 (s,

214

2H), 5.14-5.24 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.62 (dd, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98-8.01 (d, 1H), 8.05-8.08 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.78-9.89 (s, 1H)

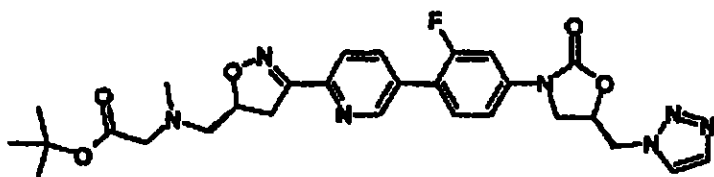
Intermedio 31 N^1 -{[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}- N^2,N^2 -dimetilglicinamida



Se disolvió {[[(5S)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil] amina (Intermedio 29, 410 mg, 1.6 mmol) en DMF anhidro (5 ml) bajo nitrógeno. Se agregó diisopropilo etil amina (0.836 ml, 4.8 mmol) a la mezcla de la reacción y se revolvio a temperatura ambiente. En un matraz separado, HATU, (670 mg, 1.8 mmol) se disolvió en DMF anhidro (2ml). Se agregó dimetil glicina (165 mg, 1.6 mmol) a la mezcla de la reacción que contenía HATU y se dejó revolver durante 20 minutos. La mezcla de amina y diisopropiletilo se agregó lentamente a la mezcla de HATU y dimetil glicina. La mezcla de la reacción se dejó revolver durante 18 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se preparó utilizando diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 1 a 20% metanol en acetato de etilo). La evaporación del producto que contenía fracciones y el secado al vacío produjo el compuesto del título como un sólido (450 mg).

MS (electrorociado) 341.0 (M+1) para $C_9H_{10}BrN_3O$

Ejemplo 18 *tert*-Butil N -{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}- N -metilglicinato

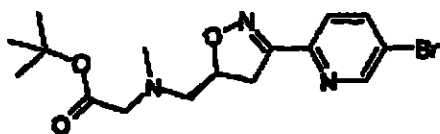


Se suspendió *tert*-butil *N*-{[(5*S*)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-*N*-metilglicinato (**Intermedio 32**, 275 mg, 0 72 mmol), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-(1*H*-1,2,3-(triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**Intermedio 7**, 340 mg, 0 88 mmol), carbonato de potasio (300 mg, 2 2 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (88 mg, 0 076 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0 5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora, se dejó enfriar, se filtró y se absorbió sobre gel de sílice. El material que se absorbió se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 5 a 5 % metanol en diclorometano). El material obtenido en esa forma se disolvió en metanol caliente (3 ml) y se diluyó con dietiléter (10 ml) seguido por filtración y enjuague con dietiléter para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (254 mg) punto de fusión 180 °C.

MS (electrorociado) 566 (M+1) para C₂₈H₃₂FN₇O₅

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1 43 (s, 9H), 3 34 (bm, 6H), 3 59 (bs, 1H), 3 96 (dd, 1H), 4 29 (t, 1H), 4 86 (d, 2H), 5 19 (m, 2H), 7 42 (dd, 1H), 7 59 (dd, 1H), 7 69 (t, 1H), 7 77 (s, 1H), 8 00 (d, 1H), 8 07 (d, 1H), 8 18 (s, 1H), 8 83 (s, 1H).

Intermedio 32. *tert*-Butil *N*-{[(5*S*)-3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-*N*-metilglicinato

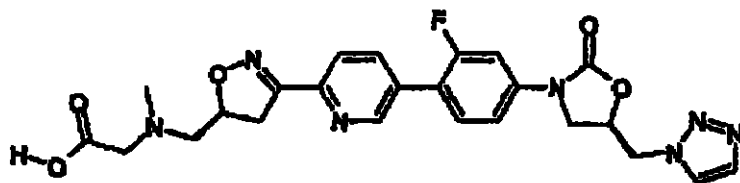


Se combinó 5-bromo-2-[(5*S*)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (**Intermedio 12**, 0 40 g, 1 45 mmol), sarcosina *tert*-butil éster sal de clorhidrato (1 3 g, 7 14 mmol), diisopropil etil amina (2,6 ml, 14 9 mmol),

yoduro de tetrabutil amonio (2 mg, cantidad catalitica) y DMSO (3 ml) y se calentó a 105 °C durante 2 días. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía (gel de sílice, 10 a 50% acetato de etilo en hexano) para obtener el compuesto del título como un aceite espeso (275 mg).

MS (electrorociado) 385 (M+1) para C₁₆H₂₂BrN₃O₃

Ejemplo 19: N-{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-N-metilglicina



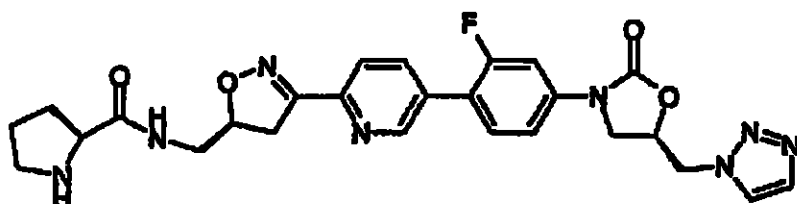
Se disolvió *tert*-butil N-{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-N-metilglicinato (Ejemplo 18, 210 mg, 0.37 mmol) en ácido acético (6 ml), isopropanol (2 ml) y agua (0.5 ml). A la solución se agregó HCl (4M solución en dioxano, 1 ml, 4 mmol). La solución se revolvió a temperatura ambiente durante 2 horas produciendo un precipitado oleoso. Se agregó HCl (0.5 ml, 6 mmol) concentrado para obtener una solución transparente, que se revolvió a temperatura ambiente durante la noche otra vez produciendo un precipitado oleoso. La mezcla se calentó a 80 °C (produciendo una solución transparente) durante 3 horas, luego se concentró para obtener un aceite amarillo espeso. El aceite se disolvió en agua (5 ml) y se pasó a través de una columna de extracción desechable de C 18 gel de sílice (2 g), levigando posteriormente con agua, luego con acetonitrilo / agua. La fase móvil combinada se concentró para obtener un residuo amarillo, que se cristalizó a partir de etanol. El sólido resultante se recolectó, se enjuagó con etanol frío y éter, luego se secó al vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (155 mg) punto de fusión 212-218 °C.

217

MS (electrorociado) 510 (M+I) para C₂₄H₂₄FN₇O₅

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.92 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 3.47 (bm, 2H), 3.73 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.12 (bm, 2H), 4.30 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)

Ejemplo 20. N-{[(5S)-3-(5-fluoro-4-[(5S)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-L- clorhidrato de prolinamida



Se disolvió (5R)-3-(4-(6-[(5S)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)-3-fluorofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 300 mg, 0.69 mmol), en DMF anhidro (5 ml) mientras se revolvía bajo nitrógeno. Se agregó HATU (286 mg, 0.75 mmol) a la mezcla de la reacción seguido por la adición de BOC-L-prolina (147 mg, 0.69 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (358 ml, 2.03 mmol) y la reacción se dejó revolver durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez se completó la reacción, el producto precipitado blanco formado durante la reacción se filtró para obtener *tert*-butil (2S)-2-[[{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato (153 mg, >90 % pureza por LCMS). El producto filtrado se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, levigado con 10 % metanol en acetato de etilo a 45 % metanol en acetato de etilo) para obtener mas *tert*-butil (2S)-2-[[{[(5S)-3-(5-(2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato como un sólido blanco (106 mg) y se agregó al producto precipitado sólido para producir 259 mg, 0.41 mmol. El sólido se disolvió en DMF (1 ml) a lo cual se agregó 4M HCl en

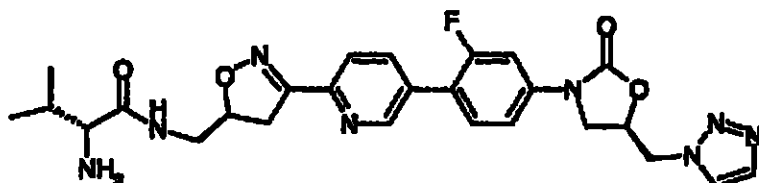
dioxano (4 ml) La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas luego se calentó a 60 °C durante 1 hora mientras se monitoreaba con HPLC La mezcla de la reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y el producto se precipitó con acetonitrilo El sólido se filtró y se lavó con éter para obtener el producto del título como un sólido amarillo (100 mg) después de secarlo a 40 °C al vacío durante 32 horas

Punto de fusión 246-249 °C

MS (electrospray) 535.5 (M+1) para C₂₆H₂₇FN₈O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (1.58-1.80 m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.14-3.57 (m, 6H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43-8.59 (m, 1H), 8.82 (m, 2H), 9.77 (s, 1H)

Ejemplo 21. N'-{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-5-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-D-clorhidrato de valinamida



Se disolvió (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 300 mg, 0.69 mmol), en DMF anhidro (5 ml) mientras se revolvía bajo nitrógeno Se agregó HATU (286 mg, 0.75 mmol) a la mezcla de la reacción seguido por la adición de BOC-D-valina (150 mg, 0.69 mmol) Se añadió diisopropiletilamina (358 ml, 2.03 mmol) y la reacción se dejó revolver durante 2 horas a temperatura ambiente Una vez se completó la reacción, la mezcla de la reacción se purificó mediante

219

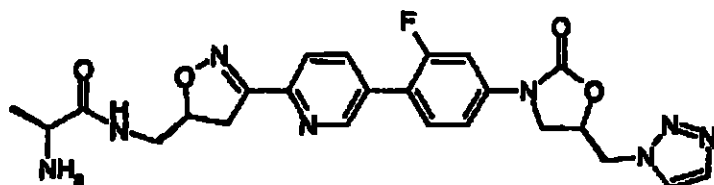
cromatografía (gel de sílice, levigado con 10 % metanol en acetato de etilo a 45 % metanol en acetato de etilo) para obtener *tert*-butil {(1*R*)-1-[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)carbonil]-2-metilpropil}carbamato como un sólido blanco (221 mg, 0 35 mmol) El sólido se disolvió en DMP (1 ml) a lo cual se agregó 4M HCl en dioxano (4 ml) La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se calentó a 60 °C durante 1 hora mientras se monitoreaba con HPLC La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se precipitó con acetonitrilo El sólido se filtró y se lavó con éter para obtener el producto del título como un sólido amarillo (132 mg) despues de secarlo a 40 °C al vacio durante 32 horas,

Punto de fusion 130-134 °C

MS (electrorociado) 537 6 (M+1) para C₂₆H₂₉FN₈O₄

¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆) δ 0 93 (m, 6H), 2 07 (m, 1H), 2 25 (m, 1H), 2 71 (s, 1H), 2 85 (s, 1H), 3 23-3 45 (m, 1H), 3 45-3 60 (m, 1H), 3 98-3 98 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4 26-4 33 (m 2H), 4 86 (s, 2H), 5 17-5 20 (m, 1H), 7 42-7 44 (dd, 1H), 7 57-7 72 (m, 1H), 7 76 (s, 1H), 7 98-8 08 (m, 1H), 8 19 (s, 1H), 8 43-8 59 (m, 1H), 8 82 (m, 2H)

Ejemplo 22. N¹-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-L- clorhidrato de alaninamida



Se disolvió (5*R*)-3-(4-{6-((5*S*)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 300 mg, 0 69 mmol), en DMF anhidro (5 ml) mientras se revolvia bajo nitrogeno Se agregó HATU (286 mg, 0 75

220

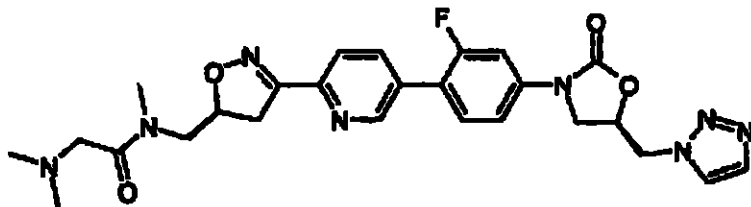
mmol) a la mezcla de la reacción seguido por la adición de BOC-L-alanina (130 mg, 0.69 mmol). Se añadió diisopropilamina (358 ml, 2.03 mmol) y la reacción se dejó revolver durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez se completó la reacción, la mezcla de la reacción se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, levigado con 10 % metanol en acetato de etilo a 45 % metanol en acetato de etilo) para obtener *tert*-butil [(1*S*)-2-({[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-1,3-oxazolidin-3-yl}fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato como un sólido blanco (351 mg, 0.58 mmol). El sólido se disolvió en DMF (1 ml) a lo cual se agregó 4M HCl en dioxano (4 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas luego se calentó a 60 °C durante 1 hora mientras se monitoreaba con HPLC. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se precipitó con acetonitrilo. El sólido se filtró y se lavó con éter para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (163 mg) después de secarlo a 40 °C al vacío durante 32 horas.

Punto de fusión 242 -244 °C

MS (electrospray) 509.5 (M+1) para C₂₄H₂₅FN₈O₄

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (m, 3H), 3.23-3.45 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.98-3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43-8.59 (m, 1H), 8.82 (m, 2H)

Ejemplo 23: *N*¹-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)metil]-1,3-oxazolidin-3-yl}fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}-*N*¹,*N*²,*N*²-trimetilglicinamida



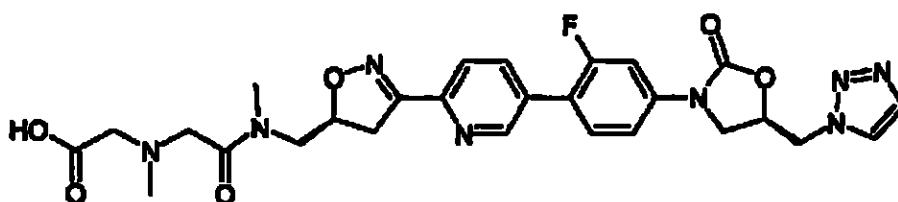
221

Se disolvió HATU, (285 mg, 0.75 mmol) en DMF anhidro (5 ml). Se agregó dimetil glicina (103 mg, 1 mmol) y la suspensión se revolvió durante 60 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-((5S)-5-[(metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il}piridin-3-il)fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona, (Ejemplo 2, 0.225 g, 0.50 mmol) y diisopropiletilamina (0.3 ml, 1.73 mmol) y la mezcla de la reacción se dejó revolver durante 3.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se absorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0.5% metanol / 0.05% trietilamina a 10% metanol / 1% trietilamina en diclorometano). La evaporación del producto que contenía fracciones y el secado al vacío produjo un producto crudo de residuo (160 mg). Una porción de este material (50 mg) se purificó más mediante HPLC de preparación de fase inversa (C 18, 5-95% acetonitrilo / agua con 0.1% ácido trifluoroacético). El producto que contenía fracciones se evaporó, se disolvió en metanol (5 ml), se trató con HCl (0.2M en dioxano, 0.6 ml, 0.12 mmol) y se concentró. La muestra se disolvió en metileno cloruro / metanol, luego se diluyó con acetato de etilo / eter para obtener un precipitado. El producto precipitado se recolectó, se enjuagó con eter y se secó al vacío para obtener la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido casi blanco (27 mg), punto de fusión 122 -132 °C.

MS (electrospray) 537 (M+1) para C₂₆H₂₉FN₈O₄

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.52 - 3.68 (m, 4H), 3.96 (dd, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.86 (d, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.57 (bs, 1H)

Ejemplo 24 N-{2-[{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il}fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}(metil)amino]-2-oxoetil}-N-metilglicina



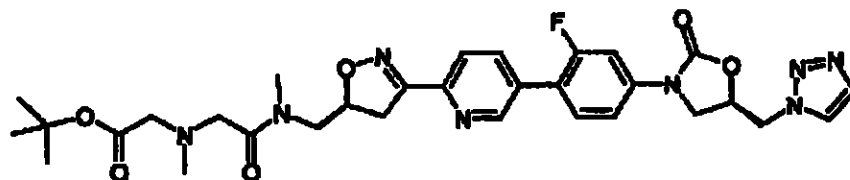
Se disolvió *tert*-butil-{2-[{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}(metil)amino]-2-oxoetil}-*N*-metilglicinato (**Intermedio 33**, 70 mg) en ácido trifluoroacético (5 ml), luego se calentó a 55 °C durante 1 hora. La solución se concentró hasta secado, se disolvió en metanol (1 ml), después se añadió éter (15 ml) y la suspensión resultante se sometió a ultrasonido. El sólido se recolectó, se enjuagó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (55 mg).

Punto de fusión 135 - 145 °C

MS (electrospray) 581 (MH⁺) para C₂₇H₂₉FN₈O₆

¹H-NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 2.79 (bs, 3H), 2.99 y 3.03 (2 x s, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 2H), 3.52 - 3.69 (m, 3H), 3.94 (m, 3H), 4.21 (bs, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.86 (d, 2H), 4.95 - 5.08 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (2 x s, 1H)

Intermedio 33: *tert*-Butil *N*-{2-[{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}(metil)amino]-2-oxoetil}-*N*-metilglicinato

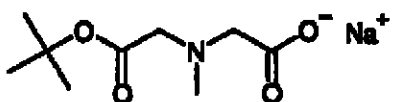


Se combinó (5R)-3-[3-fluoro-4-(6-{(5S)-5-[(metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-yl}piridin-3-yl)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**Ejemplo 2**, 0.198 g, 0.44 mmol), *N*-(2-*tert*-butoxi-2-

oxoetil)-*N*-metilglicina sal sodica (**Intermedio 33A**, 0.200 g, 0.89 mmol), *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (0.200 g, 1.04 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5 mg, cantidad catalítica) y DMF (5 ml) para obtener una suspensión. La mezcla se revolvio durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyo con acetato de etilo, se lavo con agua, luego con solución salina, se seco sobre sulfato de sodio y se evaporo. El material se purifico mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0.5 - 5% MeOH en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite espeso (70 mg).

MS (electrorociado) 637 (MH⁺) para C₃₁H₃₇FN₈O₆

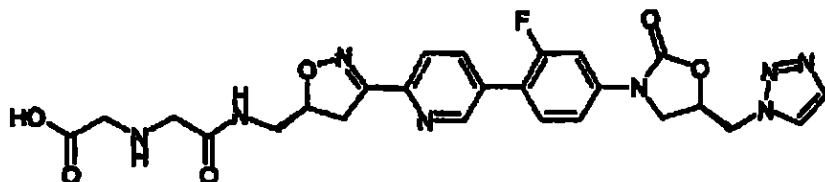
Intermedio 33A· *N*-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-*N*-metilglicerina sal sódica



Se combinó sarcosina etil éster clorhidrato (3.2 g, 20.7 mmol) con DMP (10 ml) y diisopropiletil amina (3.6 ml, 20.7 mmol) y se enfrió a 0°C. Se agregó *t*-butil bromoacetato (3 ml, 20.3 mmol) produciendo una suspensión después de revolver durante varios minutos a 0 °C. Después de 20 minutos, se retiró el baño frío y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyo con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir *N*-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-*N*-metilglicina etil ester crudo como un líquido transparente amarillo claro (2.76 g). El etil ester crudo (1.08 g, 4.67 mmol) se disolvió en etanol (6 ml). Se agregó hidróxido de sodio acuoso (5M, 1 ml, 5 mmol) y la mezcla se revolvio a temperatura ambiente durante 1 día produciendo una suspensión. El sólido se recolecto y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (260 mg).

¹H-NMR (400 MHz CD₃OD) δ 1.44 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H)

Ejemplo 25: N-[2-({[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)-2-oxoetil]glicina



Se disolvió *tert*-butil *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[2-({[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)-2-oxoetil]glicinato (Intermedio 34, 157 mg, 0.22 mmol) en ácido trifluoroacético (8 ml), luego se calentó a 45 °C durante 1 hora. La solución se concentró hasta secado y el residuo se disolvió en agua (1 ml). La solución del producto se filtró a través de una columna pequeña (2g C18 fase inversa sílice, 0 a 100% acetonitrilo en agua) y la fase móvil se evaporó. Se agregó acetato de etilo (5 ml) al residuo y luego se sometió a ultrasonido para producir una suspensión. El sólido se recolectó, se enjuagó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (110 mg).

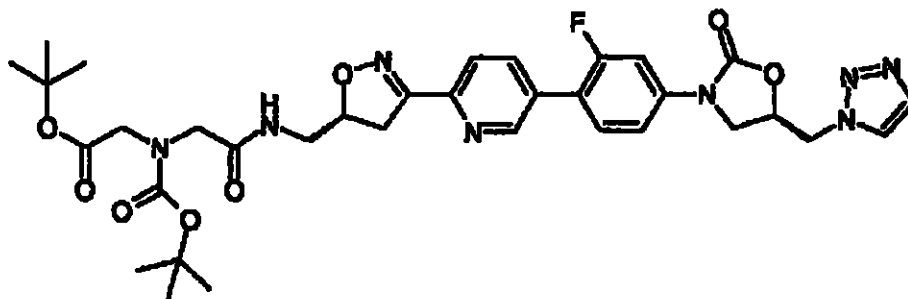
Punto de fusión 200 - 210 °C

MS (electrorociado) 553 (MH⁺) para C₂₅H₂₅FN₈O₆

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (dd, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.55 (dd, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.96 (dd, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.86 (d, 2H), 5.19 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.82 (s, 1H).

Intermedio 34: *tert*-Butil *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[2-({[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)-2-oxoetil]glicinato

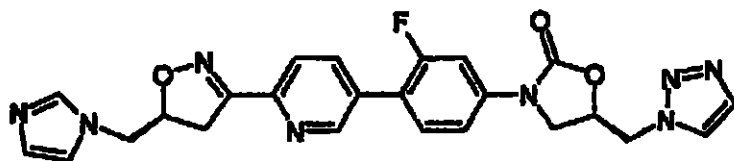
227 225



Se combino *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)glicina [Tetrahedron Letters 1998, 39, 253] (250 mg, 0.90 mmol), (5*R*)-3-(4-{6-[(5*S*)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 197 mg, 0.45 mmol), *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (180 mg, 0.94 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5 mg, cantidad catalítica) y DMF (4 ml) y se revolvio a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego con cloruro de sodio saturado, se seco sobre sulfato de sodio y se evaporó. El material se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0.5 - 4% MeOH en diclorometano) para producir el compuesto crudo del título como un sólido amarillo claro (157 mg).

MS (electrorociado) 709 (MH^+) para $C_{34}H_{41}FN_8O_8$

Ejemplo 26: (5*R*)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



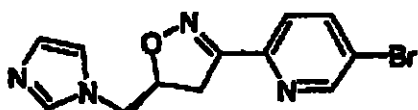
Se combino 5-bromo-2-[(5*S*)-5-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina (Intermedio 35, 100 mg, 0.33 mmoles), (5*R*)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-[(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona (126 mg, 0.33 mmol), carbonato de potasio (137 mg, 1 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (19 mg, 0.017 mmol) en DMF

(1,8 ml) y agua destilada (0 18 ml) luego se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se absorbió directamente sobre gel de sílice, luego se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 - 50% MeOH en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido casi blanco (70 mg). Punto de fusión 239 -242 °C.

MS (electrorociado) 489 (M+1) para $C_{25}H_{21}FN_8O_3$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3 19-3 22 (m, 2H), 3 53-3 63 (m, 1H), 3,98-3 98 (m, 1H), 4 18-4 35 (m, 2H), 4 85 (s, 2H), 5 04-5 10 (m, 1H), 5 17-5 22 (m, 1H), 6 88 (s, 1H), 7 22 (s, 1H), 7 56-7 76 (m, 4H), 7 74 (s, 1H), 7 94-8 06 (m, 2H), 8 18 (s, 1H), 8 8 (s, 1H)

Intermedio 35 5-bromo-2-[(5S)-5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridina



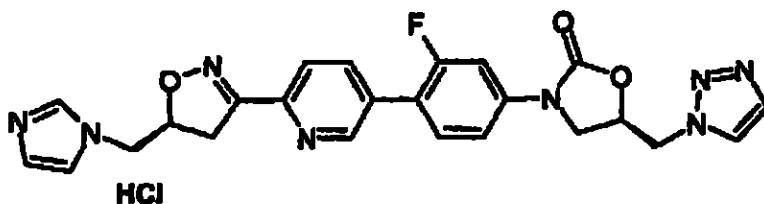
Se combinó 5-bromo-2-[(5S)-5-(clorometil)-4,5-dihidroisoxazol]-3-il]piridina (Intermedio 12, 300 mg, 1 09 mmol) con imidazole (700 mg, 10 3 mmol), carbonato de potasio (300 mg, 2 17 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (5 mg, cantidad catalítica) y DMF (1 ml). La mezcla se revolvió a 80 °C durante 3 días, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El material se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0 5 a 5 % metanol en diclorometano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (105 mg).

MS (electrorociado) 308 (M+1) para $C_{12}H_{11}BrN_4O$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3 18 (dd, 1H), 3 52 (dd, 1H), 4 20 (dd, 1H), 4 27 (dd, 1H), 5 06 (m, 1H), 6 86 (s, 1H), 7 20 (s, 1H), 7 63 (s, 1H), 7 81 (d, 1H), 8 12 (dd, 1H), 8 77 (s, 1H)

227

Ejemplo 26a. (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(1H-imidazol-1-ylmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona sal de clorhidrato

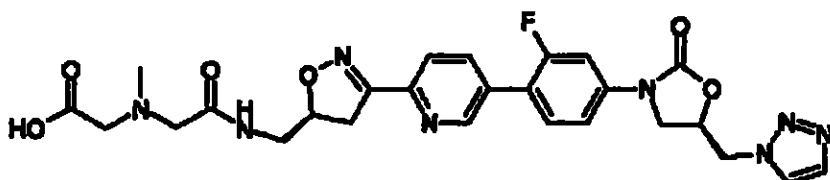


Se disolvió (5R)-3-(3-fluoro-4-{6-[(5S)-5-(1H-imidazol-1-ylmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo 26, 60 mg, 0.13 mmol) en DMF dioxano (1 ml 2 ml). Se agregó 4M HCl en dioxano (0.035 ml, 0.14 mmol) a temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró y se lavó con éter (1 ml) para producir el compuesto del título como un sólido casi blanco sal de clorhidrato (40 mg).

MS (electrorociado) 489 (MH⁺) para C₂₄H₂₁FN₈O₃

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, 3.37-3.48 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.88 (m, 4H), 5.24 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.56-7.76 (m, 3H), 7.95-8.10 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

Ejemplo 27. N-[2-({[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}amino)-2-oxoetil]-N-metilglicina



Se disolvió ácido metil imino diacético (800 mg, 5.4 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml) seguido por N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida² HCl (140 mg, 0.73 mmol). En un matraz separado se disolvió (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-

220-228

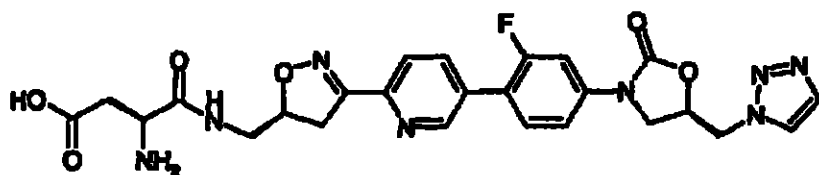
(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 200 mg, 0.46 mmol) en DMF (5 ml) mientras se revolvía bajo nitrógeno, luego se agregó diisopropilo etil amina (0.2 ml, 1.6 mmol). La mezcla de la reacción de amina se agregó a la mezcla de la reacción de ácido diacético. La mezcla resultante se dejó revolver durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. La capa de acetato de etilo se secó, luego se concentró hasta secado. El aceite obtenido se purificó mediante columna en gel de sílice, (levigado con 100% diclorometano a 100% metanol) (130 mg). El sólido se purificó más mediante cromatografía de preparación de fase inversa (C18 - 0% - 95% acetonitrilo en agua, 0.1% ácido trifluoroacético). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (73 mg) después de secarlo a 40 °C al vacío durante 24 horas.

Punto de fusión 185-188 °C

MS (electrorociado) 567 (M+1) para C₂₆H₂₇FN₈O₆

¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆) δ, 2.50 (m, 3H), 3.33-3.46 (m, 10H), 3.47-3.69 (m, 4H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.86-4.87 (m, 2H), 5.17-5.22 (m, 1H), 7.41-7.43 (dd, 1H), 7.56-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.82 (m, 1H)

Ejemplo 28 N¹-{[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}-L-α-asparagina



Se disolvió *tert*-butil N²-(*tert*-butoxicarbonil)-N¹-[(5*S*)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}-L-α-asparaginato (Intermedio 36, 371 mg, 0.52 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y se revolvió a temperatura ambiente.

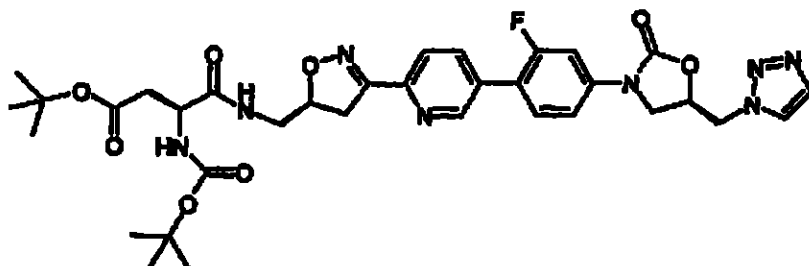
durante 1 hora. La solución se concentró hasta secado, se disolvió en metanol (1 ml), después se agregó éter (15 ml). El sólido se recolectó, se enjuagó con éter y se secó al vacío para obtener el producto del título como un sólido casi blanco (276 mg).

Punto de fusión 224 - 226 °C

MS (electrospray) 553 (M+1) para $C_{25}H_{25}FN_8O_6$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22-1.25 (m, 2H), 3.33-3.74 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.41-7.43 (dd, 1H), 7.54-7.74 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.82 (m, 1H)

Intermedio 36 *tert*-Butil N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)- N' -{[(5*S*)-3-{2-fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-L- α -aspinato



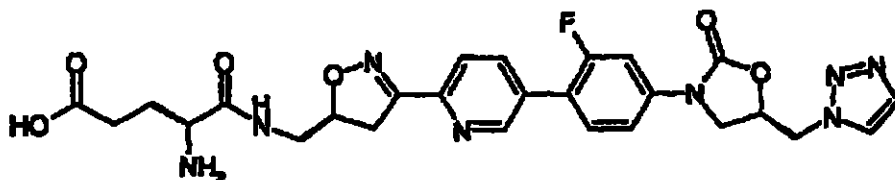
Se combinó (5*R*)-3-(4-{6-[(5*S*)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 287 mg, 0.66 mmol), diisopropilo etil amina (0.345 ml, 1.98 mmol), *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanamino hexafluorofosfato (300 mg, 0.79 mmol), *N*-*tert*-butoxicarbonil-L-ácido aspártico 4-*tert*-butil éster (190 mg, 0.66 mmol) y DMF (3 ml) y se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante columna en gel de sílice (levigado con 100% diclorometano a 10% metanol en

27/230

diclorometano) El producto del título se obtuvo como un sólido amarillo después de secarlo a 40 °C al vacío durante 24 horas (371 mg)

MS (electrorociado) 709 (M+1) para $C_{34}H_{41}FN_8O_8$

Ejemplo 29: N^1 -{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-L- α -glutamina



Se disolvió *tert*-butil N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)- N^1 -{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-L- α -glutaminato (Intermedio 37,500 mg, 0.69 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró hasta secado, se disolvió en metanol (1 ml), después se añadió éter (15 ml). El sólido se recolectó, se enjuagó con éter y se secó al vacío para obtener el producto del título como un sólido casi blanco (276 mg).

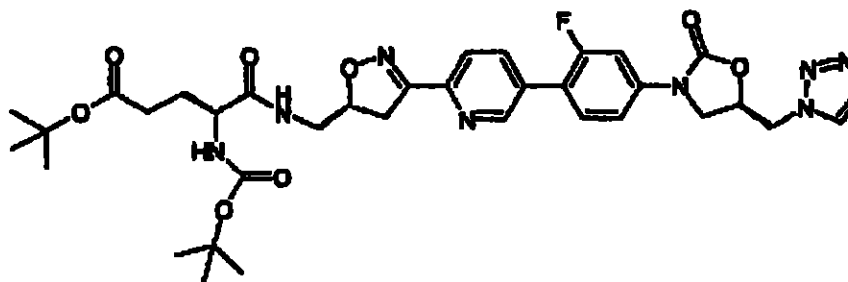
Punto de fusión 215.0 - 217.0 °C

MS (electrorociado) 567 (M+1) para $C_{26}H_{27}FN_8O_6$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22-1.25 (m, 3H), 3.33-3.74 (m, 8H), 3.95 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.85 (m, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.41-7.43 (dd, 1H), 7.54-7.74 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.82 (m, 1H)

Intermedio 37. *tert*-Butil N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)- N^1 -{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]fenil-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil}-L- α -glutaminato

231

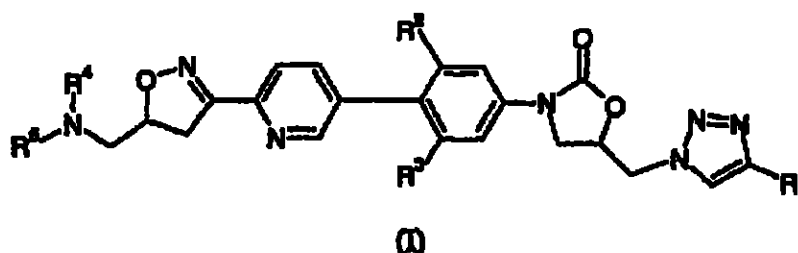


Se combino (5R)-3-(4,6-((5S)-5-(aminometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-3-il)-3-fluorofenil)- 5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (Ejemplo de Referencia 16, 287 mg, 0.66 mmol), diisopropilo etil amina (0.345 ml, 1.98 mmol), N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanamino hexafluorofosfato (300 mg, 0.79 mmol), N-*tert*-butoxicarbonil-1-ácido glutámico γ -*tert*-butil éster (200 mg, 0.66 mmol) y DMF (3 ml) y se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante columna en gel de sílice (levigado con 100% diclorometano a 10% metanol en diclorometano). El producto del título (500 mg) se obtuvo como un sólido amarillo después de secarlo a 40 °C al vacío durante 24 horas.

MS (electrorociado) 723 (M+1) para $C_{35}H_{43}FN_8O_8$

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, halogeno, ciano, metilo, cianometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metiltio y (2-4C)alquinilo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro y trifluorometilo, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alilo (opcionalmente sustituido en el enlace doble carbono-carbono por 1, 2 o 3 grupos (1-4C)alquilo), metilo, cianometilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$,

o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de

nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo,

o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo imidazole, anillo este que se sustituye opcionalmente en un carbono disponible por 1 o 2 grupos metilo,

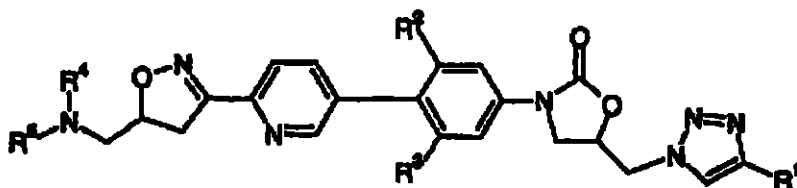
R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, ciclopropilo (opcionalmente sustituido con metilo), carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un grupo (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi),

o R^6 o R^7 pueden formar un anillo heterociclilo saturado, con enlace de carbono de 4, 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroatomos seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-CH_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible por 1 o 2 (1-4C)alquilo,

o R^6 y R^7 junto con un nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroatomo adicional (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O N y S, donde un grupo $-CH_2$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-C(O)-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $S(O)$ o a un grupo $S(O)_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un atomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno al cual R^6 y R^7 estan adheridos no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo,

siempre que R^4 y R^5 no sean ambos hidrogeno

2 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo



donde

R^1 se selecciona entre hidrogeno, halogeno, ciano, metilo, cianometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metiltio y (2-4C)alquinilo,

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, fluoro, cloro y trifluorometilo,

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, alilo (opcionalmente sustituido en el enlace doble carbono-carbono por 1, 2 o 3 grupos (1-4C)alquilo), metilo, cianometilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ – $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^6$,

o R^4 y R^5 junto con el nitrogeno al cual están adheridos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (ademas del atomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un atomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo,

235

 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, ciclopropilo (opcionalmente sustituido con metilo), carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un grupo (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilo amino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi),

o R⁶ o R⁷ pueden formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, saturado y con enlace en el carbono, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo -CH₂- opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)- y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a S(O) o a un grupo S(O)₂, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible por 1 o 2 (1-4C)alquilo,

o R⁶ y R⁷ junto con un nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo -CH₂- opcionalmente se puede reemplazar por un -C(O)- y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a S(O) o a un grupo S(O)₂, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno al cual R⁶ y R⁷ están adheridos no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo,

siempre que R⁴ y R⁵ no sean ambos hidrógeno

3 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 2, donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, metilo y fluorometilo

4 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y fluoro

5 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, carboximetilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, (2-4C)alquilo [opcionalmente sustituidos por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre hidroxilo, (1-4C)alcoxilo, (1-4C)alcoxilo(1-4C)alcoxilo, hidroxilo(2-4C)alcoxilo, azido, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, carboxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$], $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$

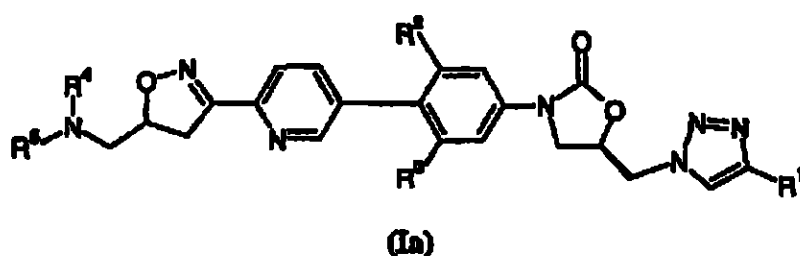
6 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros y que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales (además del átomo de enlace N) seleccionados independientemente entre O, N y S, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ opcionalmente se puede reemplazar por un $-\text{C}(\text{O})-$ y donde un átomo de sulfuro en el anillo opcionalmente se puede oxidar a $\text{S}(\text{O})$ o a un grupo $\text{S}(\text{O})_2$, anillo este que se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno disponible (siempre que el nitrógeno no se cuaternice por ello) por 1 o 2 grupos (1-4C)alquilo

7 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, metilo, ciclopropilo (opcionalmente sustituido con metilo),

237

carboximetilo y (2-4C)alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales seleccionados independientemente entre amino, (1-4C)alquilamino, di-(1-4C)alquilamino, carboxi, (1-4C)alcoxi e hidroxí, donde un (1-4C)alquilamino o un grupo di-(1-4C)alquilamino opcionalmente se puede sustituir en la cadena (1-4C)alquilo con carboxi)

8 Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un profarmaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que es un diastereómero de formula (Ia)



9 Un compuesto de formula (I) o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado entre

(5R)-3-[4-(6-((5S)-5-[(Dimetilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il})piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-((5S)-5-[(metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il})piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il} fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-((5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il})piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-((5S)-5-[[2-hidroxietyl)amino]metil}-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il]fenil}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-[4-(6-((5S)-5-[(Butilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il} fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-[3-Fluoro-4-(6-((5S)-5-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)fenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-[4-(6-((5S)-5-[(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-{3-Fluoro-4-[6-((5S)-5-[[2-hidroxietyl)(metil)amino]metil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il]fenil}-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5R)-5-(morfolin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il} fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il} fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5S)-5-(piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il} fenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

(5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(3,6-Dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]piridin-3-il)-3-fluorofenil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

tert-Butil {[[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-
ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-
ıl]metil} carbamato,

N'-{[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-*N*²,*N*²-
dimetilglicinamıda,

tert-Butil *N*-{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-
ilmetil)-1,3-oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-
N-metilglicinato,

N-{[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-*N*-
metilglicina,

N-{[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-*L*-
prolinamıda,

N'-{[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-*D*-
valinamıda,

N'-{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-*L*-
alanınamıda,

N'-{[(5S)-3-(5-{2-fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-ıl]metil}-*N'*,*N*²,*N*²-
trimetilglicinamıda,

N-{2-[[(5S)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5R)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ılmetil)-1,3-
oxazolidin-3-ıl]fenil}pıridin-2-ıl)-4,5-dihidroisoxazol-5-
ıl]metil}(metilamino)-2-oxoetil}-*N*-metilglicina,

288/240

N-[2-([(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}amino)-2-oxoetil]glicina,

(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-{6-[(5*S*)-5-(1*H*-imidazol-1-ylmetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-yl]piridin-3-yl}fenil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

N-[2-([(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil}amino)-2-oxoetil-*N*-metilglicina,

N'-([(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil)-*L*- α -asparagina,

N'-([(5*S*)-3-(5-{2-Fluoro-4-[(5*R*)-2-oxo-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1,3-oxazolidin-3-yl]fenil}piridin-2-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]metil)-*L*- α -glutamina

10 Un metodo para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente que comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de la invención como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéutica mente aceptable, o un ester hidrolizable en vivo del mismo

11 Un compuesto de la invencion como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmaceutica mente aceptable, o un éster hidrolizable en vivo del mismo, para el uso como un medicamento

12 El uso de un compuesto de la invención como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéutica mente aceptable, o un ester hidrolizable en vivo del mismo, en la manufactura de un

23/1 241

medicamento para su uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente

13 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéutica mente aceptable o un ester hidrolizable en vivo del mismo y un diluyente o excipiente farmacéutica mente aceptable del mismo

14 Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 13, donde la citada composición comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente antibacteriano activo contra bacterias Gram-positivas

15 Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 14, donde la citada composición comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente antibacteriano activo contra bacterias Gram-negativas

16 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 o sales o ésteres hidrolizables en vivo farmacéutica mente aceptables de los mismos, cuyo proceso comprende uno de

de los procesos (a) a (j) y posteriormente, en caso de ser necesario

i) extrayendo cualquier grupo de protección,

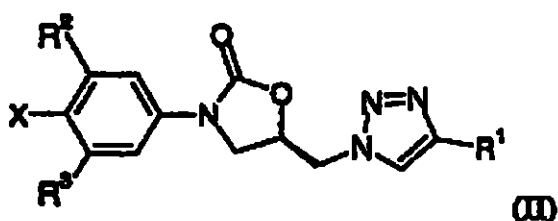
ii) formando un profarmaco (por ejemplo un ester hidrolizable en vivo), y/o

iii) formando una sal farmacéutica mente aceptable,

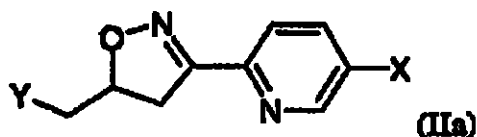
donde los citados procesos (a) a (j) son como sigue (donde las variables son como se define en la Reivindicación 1, salvo si se expresa en contrario)

a) modificando un radical, o introduciendo un radical en otro compuesto de la invención,

b) mediante la reacción de una parte de un compuesto de fórmula (II)

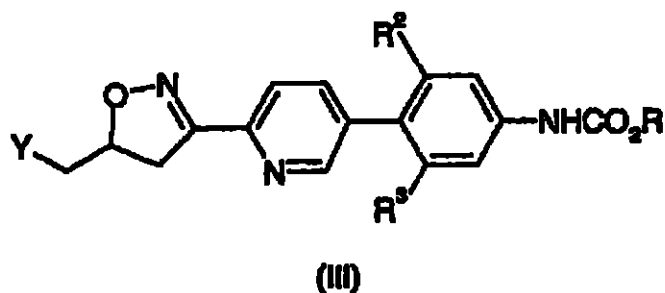


donde X es un grupo de residuos útil en el acoplamiento por paladio [0], con una parte de un compuesto IIa,

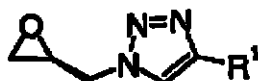


donde Y es una amina o un derivado de amina NR^4R^5 como se define arriba o a continuacion, un precursor sintético del mismo, o un derivado protegido (PG = grupo de protección) del mismo y X es un grupo de residuos que puede ser el mismo u otro en el compuesto (II),

c) mediante la reaccion de un derivado de piridilo-fenilo carbamato (III)



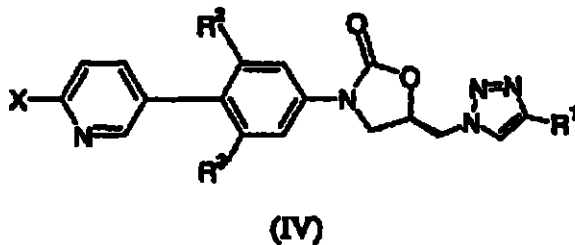
donde Y es una amina o un derivado de amina NR^4R^5 como se define arriba, con oxirano apropiadamente sustituido de formula



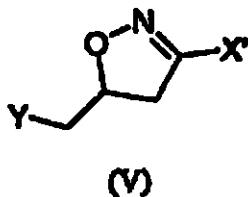
para formar un anillo de oxazolidinona,

o mediante variaciones de este proceso en las cuales el carbamato se reemplaza por un isocianato o por una amina o/y donde el oxirano se reemplaza por un reactivo equivalente $X-CH_2CH(O\text{-opcionalmente protegido})CH_2R_1$ a donde X es un grupo desplazable,

(d) mediante la reacción de un compuesto de formula (IV)

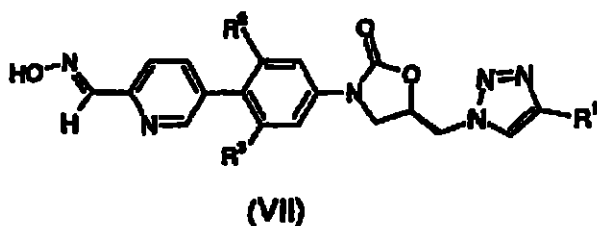


donde X es un radical reemplazable con un compuesto de la fórmula (V)



donde X' es un radical reemplazable y donde Y es como se definió arriba, donde los radicales X y X' se escogen como pares complementarios de radicales que en el arte se sabe son apropiados como sustratos complementarios para las reacciones de acople catalizadas por metales de transición,

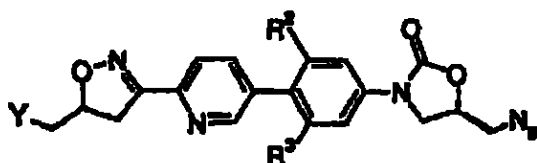
e) mediante la reacción de una oxima de fórmula (VII)



con un compuesto de formula  (donde Y es como se definió arriba) para formar un anillo de isoxazolina,

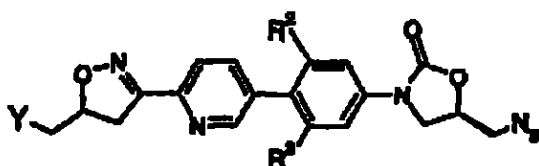
f) mediante la formación del anillo de triazole a partir de un intermedio apropiadamente funcionalizado donde el sistema de anillo isoxazole-piridilo-fenilo ya está formado,

g) mediante la cicloadición de una azida de formula



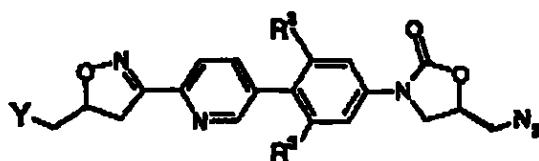
con un acetileno $\equiv$ -R',

(h) haciendo reaccionar una aminometiloxazolidinona de fórmula



con una 1,1-dihalocetona sulfonilhidrazona apropiada,

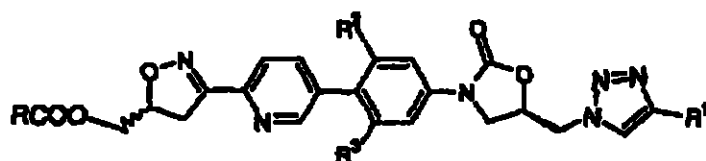
(i) para compuestos de formula (I) donde R^I es halogeno, haciendo reaccionar una azidometilo oxazolidinona de fórmula



con un halovinilsulfonil cloruro apropiado,

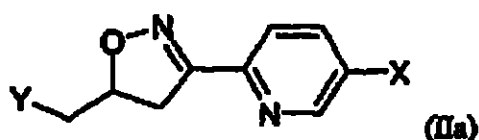
247

(j) mediante hidrólisis enantioselectiva de estearasa de una mezcla racémica de ésteres de fórmula



en el centro pro-quiral para obtener un grupo hidroxilo que se puede convertir en un radical NR^4R^5

17 Un compuesto de fórmula (IIa)



donde bien sea,

- a) X es un ácido bórico o éster y Y es NR^4R^5 , donde R^4 y R^5 son como se define para la fórmula (I) en la reivindicación 1, o
- b) X es halógeno y Y es $-\text{OR}^4$, donde R^4 es como se define para la fórmula (I) en la reivindicación 1

101451 1 WO
PCT REQUEST

1/5
Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 170)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101451-1 WO
I	Title of invention	CHEMICAL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP (BW GH GM KE LS MN NX NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR), OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG), AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD ME MN MW MX MY NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	Södertälje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230140
II-9	Facsimile No.	+46 8553 2880

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST First)	CARCANAGUE, Daniel, Robert
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST First)	GRAVESTOCK, Michael, Barry
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	US

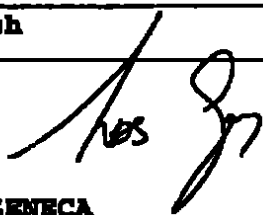
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV 1	Agent or common representative or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent	
IV 1 1	Name	ASTRAZENECA	
IV 1 2	Address	Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	
IV 1 3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV 1 4	Facsimile No.	+46 8553 28820	
V	DESIGNATIONS		
V 1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1 1	Filing date	25 May 2004 (25 05 2004)	
VI-1 2	Number	0411594 5	
VI-1 3	Country	GB	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2 1	Filing date	05 January 2005 (05 01 2005)	
VI-2 2	Number	0500055 9	
VI-2 3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosure or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	98	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	116	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no AZAB/ MAY05/006	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no AZUK/ MAY05/006	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-29	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Laurence David Scott GAINERY	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings.	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

101451 1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

~~247~~ 250

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-131-30dortalje, Sweden

Nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales así como sus prórrogas renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio, elaborar tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases, intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas acciones de caducidad, cancelación y nulidad acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal, demandas penales acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones cancelaciones nulidades apelaciones y reclamos pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16-56, Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia con facultades para recibir notificaciones y designar judicial y extrajudicial

Otorgado y firmado en

hoy de

de 200

Firma

Nombre

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention registration of trademarks, industrial designs and utility models registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above, to prepare, prosecute and register licenses of any kind to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as oppositions to the registration of trademarks, caducity, cancellation and nullity actions claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition, penal demands, actions of indemnities for damages claims or observations on patent applications models industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

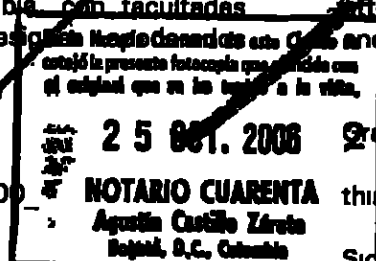
To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations oppositions cancellations, nullities, appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S domiciled in Carrera 7 No 16 56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Granted, and signed in Macclesfield, Cheshire, England 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL



CERTIFICAD NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (sello)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative

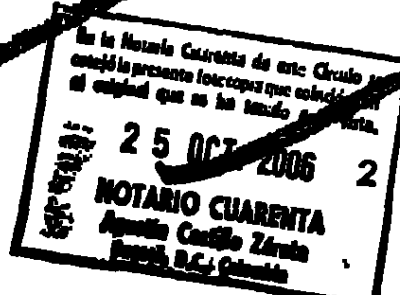
Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed

Notary Public (Seal)



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

252

2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5 at London/à Londres
Certified/Attesté
6 the/le 17 February 2004

7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8 Number/sous No **G348987**

9 Stamp
timbre

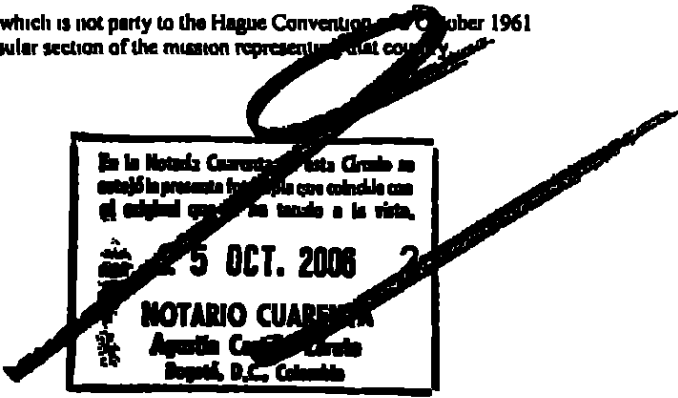
10. Signature J Ireland

[Handwritten signature]



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



253

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P 9, Bogotá D C , Colombia

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

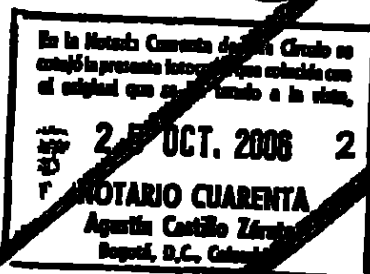
- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- 2 Este documento publico
ha sido firmado por **J B Hodgson**
- 3 actuando en capacidad de **Notario Publico**
- 4 lleva el sello de **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

- 5 en Londres
- 6 el 17 de Febrero de 2004
- 7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
- 8 No **G348987**
- 9 Sello
- 10 Firma

J Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país





GAVIRI A

254

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro													
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795					
País: Colombia Municipio: Cundinamarca s/o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32.													
Datos del inscrito													
Apellidos y nombres completos													
CASTRO DUQUE RAMIRO													
Documento de identificación (Clase y número)						Sexo (en Letras)							
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ						MASCULINO							
Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción: País: Departamento: Municipio: Corregimiento s/o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.													
Fecha de la defunción						Hora		Número de certificado de defunción					
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375.
Presunción de muerte													
Lugar que profiere la sentencia						Fecha de la sentencia							
Año						Mes				Día			
Documento presentado						Nombre y cargo del funcionario							
Autorización judicial						Certificado Médico				R.M. No. 79982662			
Datos del denunciante													
Apellidos y nombres completos													
EDGAR DAVID REGINO H.													
Documento de identificación (Clase y número)						Firma							
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA						[Firma]							
Primer testigo													
Apellidos y nombres completos													
Documento de identificación (Clase y número)						Firma							
Segundo testigo													
Apellidos y nombres completos													
Documento de identificación (Clase y número)						Firma							
Fecha de inscripción						Notario y firma del notario que actúa							
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	0	2	BLANCA RESTREPO		
PADRES: ALFONSO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS			
MERCEDES DUQUE.													

ORIGINAL PARA LA FICHA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C

Germán Eleázar Moreno L
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE.

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 55.6224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES
SECRETARIO DEL FADO PARA COPIAS
DECRETO 1834 DE 1988

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

20 DIC. 2006

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia



254



256

(WO/2005/116021) 3-[4-(6-&lcub,4,5-DIHYDROISOXAZOL-3-YL&rcub,PYRIDIN-3-YL)-3-PHENYL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YLMETHYL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

Biblio Data | Description | Claims | National Phase | Notices | Documents

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Publication Number WO/2005/116021 International Application No. PCT/GB2005/002040
Publication Date 08 12 2005 International Filing Date 24 05 2005

Class A61K 31/4192 (2006 01) A61K 31/422 (2006 01) A61K 31/4427 (2006 01), A61P 31/04 (2006 01)
C07D 413/14 (2006 01)

Applicants ASTRAZENECA AB [SE/SE] S-151 85 Södertälje (SE) (AE, AG AL, AM AT AU AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only)
ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB], 15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN (GB) (MG only)
CARCANAGUE, Daniel, Robert [US/US] AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham MA 02451 (US) (US Only)
GRAVESTOCK, Michael, Barry [GB/US] AstraZeneca R & D Boston 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US) (US Only)

Inventors CARCANAGUE, Daniel, Robert [US/US] AstraZeneca R & D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham MA 02451 (US)
GRAVESTOCK, Michael, Barry [GB/US] AstraZeneca R & D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, MA 02451 (US)

Agent ASTRAZENECA Global Intellectual Property S-151 85 Södertälje (SE)

Priority Data 0411594 5 25 05 2004 GB
0500055 9 05 01 2005 GB

Title 3-[4-(6-&lcub,4,5-DIHYDROISOXAZOL-3-YL&rcub PYRIDIN-3-YL)-3-PHENYL]-5-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YLMETHYL)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

Abstract: Compounds of the formula (I) or a pharmaceutically- acceptable salt or pro-drug thereof wherein R¹ is selected for example from hydrogen halogen optionally substituted methyl, R² and R³ are independently selected from hydrogen fluoro chloro and trifluoromethyl R⁴ and R⁵ are independently selected for example from hydrogen methyl, optionally substituted (2-4C)alkyl, C(O)R⁶ or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted 5 or 6 membered saturated or partially unsaturated heterocycl ring or an optionally substituted imidazole ring Methods for making the compounds of formula (I), compositions containing them and their use as antibacterial agents are also described

Designated States AE AG AL, AM, AT, AU AZ, BA, BB BG BR BW BY BZ CA CH CN, CO CR CU CZ, DE, DK DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE GH, GM HR HU ID IL IN, IS JP, KE KG KM KP, KR KZ, LC, LK LR, LS, LT LU LV, MA MD MG MK MN MW MX, MZ NA, NG NI NO NZ, OM PG PH, PL PT RO RU, SC, SD SE, SG SK SL SM SY TJ, TM TN, TR TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU ZA, ZM ZW
African Regional Intellectual Property Org (ARIPO) (BW, GH GM KE LS MW MZ, NA SD SL SZ, TZ, UG, ZM ZW)
European Patent Organization (EAPO) (AM AZ BY KG KZ, MD RU TJ TM)
European Patent Office (EPO) (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR, GB GR HU IE IS, IT, LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR)

257
257

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

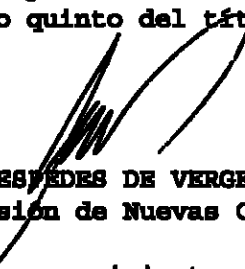
REFERENCIA	Radicación No	06 127720
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/002040
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	1908

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa10

09 FEB. 2007