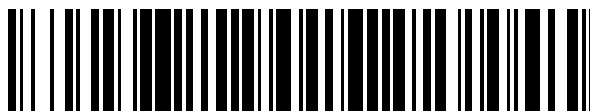


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 155**

51 Int. Cl.:
C07D 413/08 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09772403 .3**
96 Fecha de presentación: **29.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2321306**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **3-cianopirrolidinil-fenil-oxazolidinonas como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:
01.07.2008 EP 08159446

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2012

73 Titular/es:
Ferrer Internacional, S.A.
Gran Via Carles III, 94
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:
CANO, Montserrat;
PALOMER, Albert y
GUGLIETTA, Antonio

74 Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

ES 2 381 155 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

3-cianopirrolidinil-fenil-oxazolidinonas como agentes antibacterianos

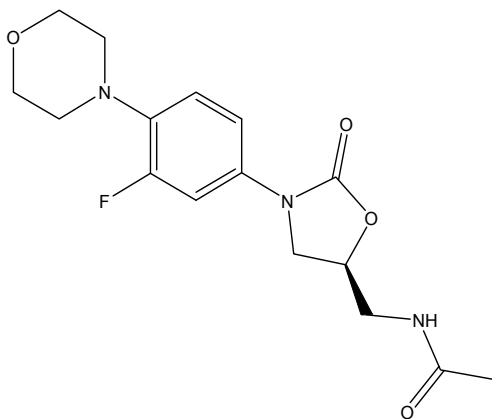
5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se dirige a compuestos antimicrobianos de oxazolidinona, los cuales son activos contra bacterias Gram-positivas y ciertas bacterias Gram-negativas, específicamente mostrando una potente actividad contra cepas de bacterias Gram-positivas resistentes a linezolid (LNZ-R) y, más específicamente, contra bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias.

Antecedentes técnicos de la invención

15 [0002] Las oxazolidinonas son agentes antimicrobianos frente a Gram-positivos. Las oxazolidinonas se unen a la subunidad 50S del ribosoma procariontico impidiendo la formación del complejo de iniciación de la síntesis de proteínas. Esto es un nuevo modo de acción. Otros inhibidores de la síntesis de proteínas o bloquean la extensión de los polipéptidos o producen una mala interpretación del mRNA. El linezolid (N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida), US5688792, es la primera oxazolidinona antimicrobiana aprobada para uso clínico en los Estados Unidos y otros países. La fórmula estructural del linezolid es:



Linezolid

25 [0003] Las concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) del linezolid varían ligeramente con el tipo de prueba, laboratorio y significación atribuibles a la escasa turbidez de la supervivencia bacteriana, pero todos los investigadores encuentran que las distribuciones de susceptibilidad son estrechas y unimodales con los valores de las CMI entre 0,5 y 4 µg/mL para estreptococos, enterococos y estafilococos. Se retiene una actividad completa contra cocos Gram-positivos resistentes a otros antibióticos, incluyendo los estafilococos resistentes a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina. Las CMI son 2-8 µg/mL para *Moraxella*, *Pasteurella* y *Bacteroides* spp., si bien otras bacterias Gram-negativas son resistentes como resultado de la actividad del flujo endógeno así como de la aportación presentada por la membrana celular exterior de las bacterias Gram-negativas. El linezolid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con las siguientes infecciones: infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluyendo bacteriemia concurrente; neumonía nosocomial; infecciones complicadas de piel y tejidos blandos; neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo bacteriemia concurrente; infecciones del pie diabético; e infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos.

[0004] Lamentablemente, ciertas bacterias Gram-positivas tales como *Staphylococcus aureus* (LNZ-R 432), *Haemophilus influenzae* (ATCC 49247), *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285), *Moraxella catarrhalis* (HCl-78) y *Enterococcus faecium* (LNZ-R) muestran una importante resistencia al linezolid.

40

[0005] Son también conocidas otras oxazolidinonas para el tratamiento de las infecciones microbianas. Por ejemplo, el documento WO 2005/054234 describe feniloxazolidinonas sustituidas con grupos piperidino para el tratamiento o prevención de infecciones microbianas Gram-positivas o Gram-negativas, incluyendo aquellas que resultan de cepas multiresistentes, por ejemplo, cepas resistentes al linezolid.

45

[0006] La Solicitud Internacional de Patente WO 96/13502 describe feniloxazolidinonas que tienen un grupo pirrolidinil o azetidil multisustituido. Dichos compuestos son útiles como agentes antimicrobianos, los cuales son eficaces contra varios patógenos humanos y veterinarios, particularmente bacterias Gram-positivas aeróbicas, incluyendo cierta actividad contra estreptococos, enterococos y estafilococos multiresistentes.

50

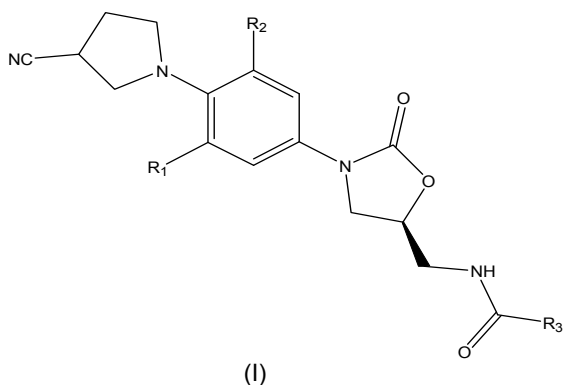
[0007] Aunque existen oxazolidinonas que tienen cierta actividad contra bacterias Gram-positivas resistentes al linezolid, continua habiendo la necesidad de nuevos compuestos de oxazolidinona activos contra dichas cepas, ya que algunas de ellas

son el origen de infecciones severas y algunas veces infecciones mortales, tales como sepsis y shock séptico. También hay la necesidad de agentes mejorados contra bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

5 Breve descripción de la invención

[0008] Sorprendentemente los compuestos de la presente invención son potentes agentes antimicrobianos activos que muestran una actividad significativa contra las bacterias Gram-positivas LNZ-R y, más específicamente, contra las bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias. Las propiedades características diferenciales de los compuestos de la presente invención en comparación a linezolid indican el uso potencial de los mismos en las infecciones severas que no pueden ser tratadas adecuadamente con linezolid.

[0009] En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I),



15

(i) en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica, donde:

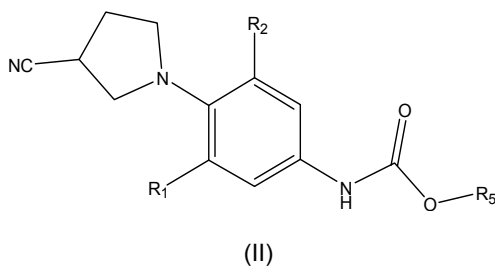
20

R₁ y R₂ son radicales idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;
 R₃ es un grupo alquilo(1-6C) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre flúor, hidroxí y OR₄; y
 R₄ es un grupo alquilo(1-6C) lineal o ramificado.

25

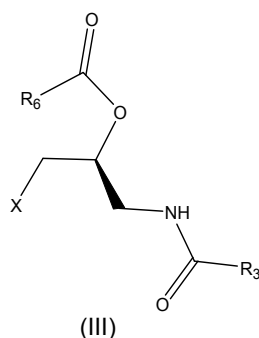
[0010] En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en el primer aspecto de la invención, en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica que comprende:

(i) 30 (i) la reacción de un intermedio de fórmula (II),



35

donde R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente y R₅ se selecciona entre alquilo(1-6C) lineal o ramificado y bencilo opcionalmente sustituido en el fenilo por hasta tres grupos alquilo(1-6C) lineales o ramificados, con un intermedio de fórmula (III),



donde R_3 es tal como se ha definido anteriormente, R_6 es un grupo alquilo(1-6C) lineal o ramificado, y X es un átomo de halógeno; y

(ii) la recuperación del compuesto resultante de fórmula (I) en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica.

10 **[0011]** En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención, junto con las cantidades apropiadas de vehículos o excipientes farmacéuticos.

15 **[0012]** En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para uso como medicamento.

20 **[0013]** En un quinto aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones bacterianas en un animal o ser humano. Este aspecto también puede ser formulado como un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

25 **[0014]** Otro objeto de esta invención es proporcionar nuevos métodos para tratar mamíferos, incluyendo los seres humanos, que sufren una infección bacteriana, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica.

Descripción detallada de la invención

30 **[0015]** El término "sales farmacéuticamente aceptables" aquí utilizado incluye cualquier sal formada por ácidos orgánicos e inorgánicos tal como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, acético, adípico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glutámico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, 1,5-naftalendisulfónico, oxálico, piválico, propiónico, *p*-toluenosulfónico, succínico y tartárico, y similares, y cualquier sal formada por bases orgánicas e inorgánicas, tal como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, especialmente las sales de sodio y de potasio, las sales amónicas y las sales de aminas, incluyendo las aminas alquiladas de cadena corta, tales como metilamina, etilamina, trimetilamina y similares, hidroxialquilaminas de cadena corta, tales como etanolamina y dietanolamina, y aminas heterocíclicas, tales como morfolina y piperazina.

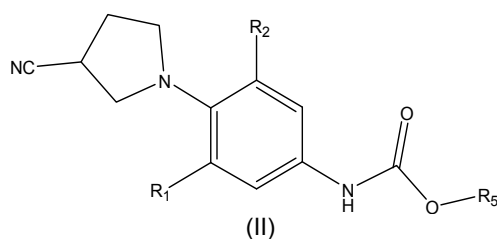
40 **[0016]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención donde R_1 es flúor, R_2 se selecciona entre flúor e hidrógeno, y R_3 es metilo.

[0017] Preferiblemente, el compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:

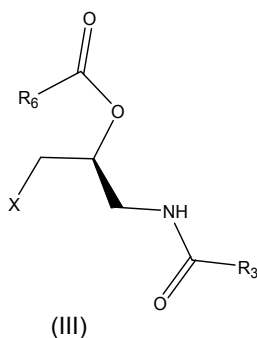
45 N -{(5S)-3-[3-fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
 N -{(5S)-3-[3,5-difluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
 N -{(5S)-3-[3-fluoro-4-(3(R)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
 N -{(5S)-3-[3,5-difluoro-4-(3(R)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
 N -{(5S)-3-[3-fluoro-4-(3(S)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida; y
 N -{(5S)-3-[3,5-difluoro-4-(3(S)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida.

50 **[0018]** Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser preparados por

(i) la reacción de un intermedio de fórmula (II),



donde R_1 y R_2 son tal como se ha definido anteriormente y R_5 se selecciona entre alquilo(1-6C) lineal o ramificado y bencilo opcionalmente sustituido en el fenilo por hasta tres grupos alquilo(1-6C) lineales o ramificados, con un intermedio de fórmula (III),



10 donde R_3 es tal como se ha definido anteriormente, R_6 es un alquilo(1-6C) lineal o ramificado, y X es un átomo de halógeno, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador básico fuerte; y

15 (ii) la recuperación del compuesto resultante de fórmula (I) en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica.

[0019] Preferiblemente R_5 es bencilo, R_6 es metilo y X es bromo.

20 **[0020]** Los disolventes inertes del paso (i) son preferiblemente disolvente apróticos. Los disolventes apróticos adecuados son los éteres polares tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, metiltetrahydrofurano, dioxano, *tert*-butilmetileter, o dimetoxietileter, o amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida, o lactamas tales como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. Los disolventes adecuados son también las mezclas de dichos disolventes apróticos y alcoholes tales como, por ejemplo, metanol o etanol.

25 **[0021]** Ejemplos de catalizadores básicos fuertes incluyen hidróxidos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, alcóxidos, tales como *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio, alquilalios tales como *tert*-butillitio, n-butillitio, y metillitio, dialquilamidas tales como diisopropilamida de litio, disililamidas tales como hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio y hexametildisilazida de sodio, e hidruros tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio.

30 **[0022]** Procedimientos útiles para la recuperación de los compuestos resultantes del paso (ii) incluyen los métodos convencionales conocidos por el experto en la materia tales como cristalización y procesos cromatográficos, resolución de las formas racémicas por separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral, y también procesos que implican una cristalización fraccionada. Esto puede, en particular, implicar la separación de enantiómeros individuales, 35 por ejemplo, sales diastereoisoméricas formadas con ácidos quirales, por ejemplo, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, o ácido (+)-10-canforsulfónico.

[0023] Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antimicrobianos y efectivos contra varios microorganismos humanos y veterinarios. En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son 40 efectivos contra una infección producida por cepas resistentes a linezolid. En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención son efectivos contra una infección producida por bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias. Algunos ejemplos no limitativos de dichos microorganismos son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Moraxella catarrhalis*, y *Enterococcus faecium*. Tal como se ilustra en los Ejemplos 4 y 6, los compuestos de la presente invención son más activos contra cepas resistentes que el 45 linezolid y que la oxazolidinona sustituida estructuralmente más próxima del estado de la técnica. También son más activos contra bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias que el linezolid y que la oxazolidinona sustituida estructuralmente más próxima del estado de la técnica.

[0024] Los compuestos de la presente invención pueden ser normalmente formulados de acuerdo con la práctica 50 farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

[0025] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de una forma estándar para la enfermedad que se desea tratar, por ejemplo por la vía oral, parenteral, inhalatoria, rectal, transdérmica o tópica. Para tal efecto, los compuestos de esta invención pueden ser formulados mediante medios conocidos en el estado de la técnica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones o soluciones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables, soluciones inhalatorias, supositorios, pomadas, cremas, gotas y suspensiones o soluciones estériles acuosas u oleosas para inyección y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes saborizantes, edulcorantes, etc. en diluyentes o vehículos sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar suspensiones o soluciones adecuadas para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular.

10 Dichas composiciones contienen normalmente de un 1 a un 40%, preferiblemente de un 1 a un 10% en peso del compuesto activo, siendo el resto de la composición disolventes, diluyentes, vehículos farmacéuticamente aceptables y similares.

[0026] Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de 1 a 50 mg/kg de peso corporal/día. Los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones tales como neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (MRSA), incluyendo bacteriemia concurrente, *Streptococcus pneumoniae* sensibles y resistentes a la penicilina, infecciones del pie diabético e infecciones de la piel y tejidos blandos, y todas aquellas infecciones causadas por bacterias sensibles a los compuestos descritos en la invención. Los compuestos de la presente invención son efectivos contra varios patógenos humanos o veterinarios, aislados clínicos, incluyendo organismos resistentes a la vancomicina, organismos resistentes a la metilina, y organismos LNZ-R.

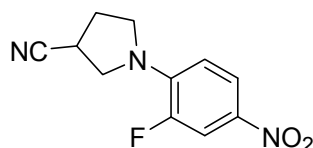
[0027] A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes, tal como "comprendiendo", no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Características, ventajas y objetos adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la materia con el examen de la descripción o se pueden conocer por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil)acetamida
a) 3-Fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)nitrobenzono

35 **[0028]**

40



45 3-Carbonitrilo pirrolidina (133 mg) y carbonato potásico (268 mg) se disolvieron en dimetilformamida (1 mL), y se añadió 3,4-difluoronitrobenzono (198 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadió diclorometano (DCM) a la mezcla de reacción y se lavó con agua, salmuera y se secó (sulfato magnésico). El residuo se purificó por cromatografía en columna (11 g silica gel, DCM) para obtener 249 mg del producto del título (Rendimiento = 80%).

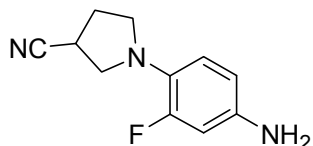
50 HPLC (t, %): 8.04 min, 100%.

MS(ESI) m/z = 236 (M+1)

RMN ^1H (400 MHz, , ppm, CDCl_3): 2.38 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.89 (2H, m), 6.57 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.92 (2H, m)

b) 3-Fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenilamina

[0029]



5

3-Fluoro-4-[3-cianopirrolidinil]nitrobenzono (220 mg) se disolvió en etanol (20 mL) y se trató con cloruro de estaño ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.5 g). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso y DCM, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el producto del título (141 mg. Rendimiento = 73%).

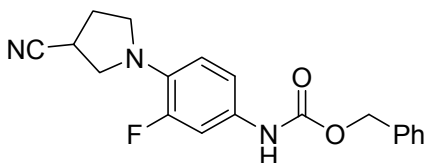
HPLC (t, %): 6.41 min, 100%.

MS(ESI) m/z = 206 (M+1)RMN ^1H (400 MHz, , ppm, CDCl_3): 2.68 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.49 (1H, m), 6.45 (2H, m), 6.59 (1H, t, J = 8 Hz)

15

c) Ester bencílico del ácido 3-fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenilcarbámico

[0030]



20

3-Fluoro-4-[3-cianopirrolidinil]fenilamina (120 mg) se disolvió en acetona (4 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió bicarbonato sódico (196 mg, 4 eq) en agua (2 mL), seguido de cloroformiato de bencilo (199 mg, 2 eq) durante 30 minutos. La mezcla se agitó y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió DCM y la fase orgánica se separó, y se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 gr silica gel) eluyendo con DCM y DCM/MeOH 98/2 para dar 185 mg del producto del título (Rendimiento = 93%).

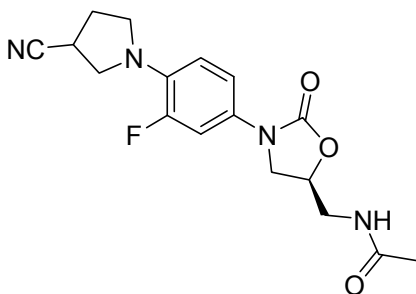
HPLC (t, %): 9.06 min, 100%.

MS(ESI) m/z = 340 (M+1)RMN ^1H (400 MHz, , ppm, CDCl_3): 2.31 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.67 (1H, m), 5.17 (2H,s), 6.50 (1H, m), 6.61 (1H, t, J = 9 Hz), 6.90 (1H, m), 7.38 (5H, m)

30

d) N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil metil]acetamida

[0031]



35

[0032] A una solución de 175 mg de ester bencílico del ácido 3-fluoro-4-[3-cianopirrolidinil]-fenilcarbámico en 350 μL de dimetilformamida (DMF) se añadió 1,5 mL de una solución 1M de *tert*-butóxido de litio en tetrahidrofurano (THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 42 μL de metanol y una solución de 246 mg de (*S*)-*N*-(3-bromo-2-acetoxipropil)acetamida en 350 μL de DMF y se dejó a temperatura ambiente durante dos días, momento en que el HPLC mostró una conversión del 30%. Se añadió la misma cantidad de *tert*-butóxido de litio en THF, metanol y (*S*)-*N*-(3-bromo-2-acetoxipropil)acetamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días más. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la fase orgánica separada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silica gel (DCM, metanol en polaridad creciente) para proporcionar 113 mg del compuesto del título (Rendimiento = 63%).

HPLC (t, %): 6.58 min, 100%.

MS(ESI) m/z = 347 (M+1)

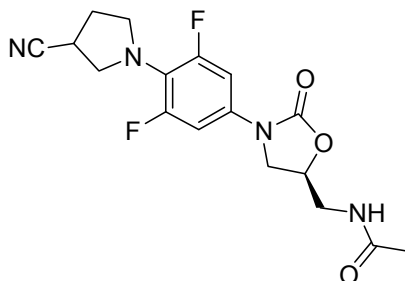
RMN ^1H (400 MHz, , ppm, DMSO): 2.16 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.38 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J = 6.8, 8.8 Hz), 4.05 (1H, t, J = 9 Hz), 4.67 (1H, m), 6.83 (1H, t, J = 9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.4, 9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.8, 16 Hz)

5 **Ejemplo 2:** N-((5S)-3-[3,5-difluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida

[0033]

10

15



[0034] Se obtuvo de forma análoga a la del Ejemplo 1, partiendo de la alquilación de 3,4,5-trifluoronitrobenzoceno con 3-carbonitrilo pirrolidina.

20 HPLC (t, %): 6.94 min, 92%.

MS(ESI) m/z = 365 (M+1)

RMN ^1H (400 MHz, , ppm, CDCl_3): 1.82 (3H, s), 2.25 (2H, m), 3.13 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.58 (7H, m), 3.96 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.75 (1H, m), 6.04 (1H, NH), 7.06 (2H, d, J = 10.8 Hz)

25

Ejemplo 3: Composiciones farmacéuticas

[0035] A continuación se ejemplifican las composiciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso antimicrobiano en humanos o animales:

30

<u>Comprimido 1</u>	<u>mg/compr.</u>
Principio activo	100
Lactosa	179
Croscarmelosa sódica	12
Polivinil pirrolidona	6
Estearato de magnesio	3

35

<u>Comprimido 2</u>	<u>mg/compr.</u>
Principio activo	50
Lactosa	229
Croscarmelosa sódica	12
Polivinil pirrolidona	6
Estearato de magnesio	3

40

<u>Comprimido 3</u>	<u>mg/compr.</u>
Principio activo	1
Lactosa	92
Croscarmelosa sódica	4
Polivinil pirrolidona	2
Estearato de magnesio	1

45

50

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cáp.</u>
Principio activo	10
Lactosa	389
Croscarmelosa sódica	100
Estearato de magnesio	1

55

<u>Inyectable</u>	<u>50 mg/mL</u>
Principio activo	5.0% p/v
Solución acuosa isotónica	c.s.h 100%

60

[0036] Los tampones, codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina o etanol o agentes quelantes, pueden emplearse como coadyuvantes en la formulación.

[0037] Las citadas formulaciones pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos en la práctica farmacéutica. Los comprimidos 1-3 pueden ser recubiertos entéricos por medios convencionales, por ejemplo, para proporcionar un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa.

5 Ejemplo 4: Actividad antibacteriana comparada con linezolid

[0038] Las CMI se determinaron por medio de un método de microdilución estándar conforme a "The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" (5th Approved Standard M7-A5, 2001, Wayne, PA, USA). Todos los compuestos fueron ensayados contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas mostrando relevantes especificaciones de diferente susceptibilidad y resistencia. Los microorganismos utilizados fueron seleccionados de bacterias de referencia de laboratorio y de aislados clínicos. Las concentraciones ensayadas fueron diluciones dobles desde 0,06 µg/mL a 128 µg/mL en microplacas de valoración de 96 pocillos.

[0039] Las CMI se determinaron en el medio de hemocultivo *Brucella* suplementado para las cepas anaerobias, y en el medio de cultivo de Mueller-Hinton (con reajuste de cationes) para las bacterias aerobias.

[0040] Los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO, y se diluyeron hasta 2560 µg/mL con los diferentes medios conforme a los requisitos específicos de cada grupo de cepas. Las microplacas de valoración de 96 cerradas herméticamente que contenían las bacterias se incubaron bajo diferentes condiciones de laboratorio dependiendo de la naturaleza del microorganismo. De esta forma, las bacterias aerobias se incubaron durante 16-24 h a 35°C y las bacterias llamadas exigentes, tales como *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*, durante 20-24h a 35°C en una atmósfera microaeróbica conteniendo 5% CO₂ (Anaerocult C, MERCK). Los resultados de estas pruebas se presentan en la Tabla 1.

25

Tabla 1

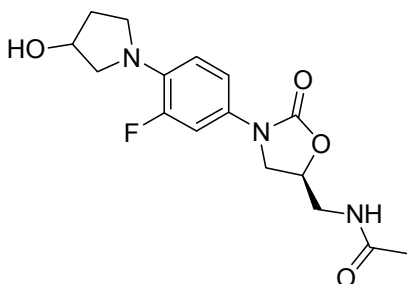
	Ej. 1	Ej. 2	Linezolid
<i>S. aureus</i> ATCC25923 MS	0,5	0,25	1,00
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619 PR	0,25	0,125	1,00
<i>E. faecium</i> ATCC51559 MDR	0,25	0,125	0,50
<i>S. aureus</i> LNZ-R 432	4	64	16-32
<i>H. influenzae</i> ATCC49247	4	2	16,00
<i>B. fragilis</i> sp. <i>fragilis</i> ATCC25285	0,5	0,125	2,00
<i>Moraxella catarrhalis</i> HCl-78	2	0,25	2,00
<i>E. faecium</i> LNZ-R LR-4	8	4	64,00

30

[0041] Los valores CIM de la Tabla 1 muestran que se requiere menos concentración de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 que de linezolid para inhibir el crecimiento bacteriano. De este modo, los resultados anteriores muestran que los compuestos de la presente invención son más activos que contra las cepas resistentes a linezolid.

Ejemplo comparativo 5: (S)-N-[[3-[4-(3-hidroxipirrolidinil)-3-fluorofenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

[0042]



35

[0043] Se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 página 50 de la Solicitud Internacional de Patente WO 9613502.

Ejemplo 6: Actividad antibacteriana comparada con el compuesto del Ejemplo comparativo 5

[0044] Este ejemplo compara la actividad antibacteriana contra cepas resistentes a linezolid y bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención con el compuesto de referencia del ejemplo 5. El compuesto del ejemplo 5 es la oxazolidinona estructuralmente más próxima del estado de la técnica, donde el anillo de pirrolidina contiene un grupo hidroxilo en lugar del grupo ciano.

[0045] A fin de comparar la actividad antibacteriana de ambos compuestos, se determinaron las CMI por medio de los mismos métodos descritos en el Ejemplo 4, y las muestras ensayadas se prepararon también tal como se indica en el Ejemplo 4.

[0046] Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

15

	Ej. 1 (µg/mL)	Ej. 5 (µg/mL)
<i>S. aureus</i> cepa clínica cfr. metilasa	4	16
<i>S. aureus</i> 1199	1	2
<i>S. aureus</i> 199B	1	2
MRSE	0,25	1
MRSE-128	8	32
<i>S. Haemolyticus</i>	8	32
<i>E. faecalis</i> ECFL-1	0,125	2
<i>E. faecalis</i> ECFL-1-128	32	64
<i>E. faecalis</i> ECFL-2	1	4
<i>E. faecium</i> ECFM-1	0,5	2
<i>E. faecium</i> ECFM-1-128	32	64
<i>E. faecium</i> ECFM-2	0,5	2
Media geom. CMI <i>Staphyl.</i>	0,4	1,2
Media geom. CMI <i>Enteroc.</i>	0,3	1,7
Media geom. CMI Gram+	0,3	1,4
<i>S. aureus</i> ATCC33591 <i>in vivo</i>	0,25	2
<i>S. pneumoniae</i> ATCC6303 <i>in vivo</i>	0,25	0,5
<i>S. aureus</i> ATCC25923 MS	0,5	2
<i>S. aureus</i> ATCC43300 MR	0,5	1
<i>S. aureus</i> 1199B NorA overE	0,5	1
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228 MR	0,25	1
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619 PR	0,25	1
<i>E. faecalis</i> ATCC29212	0,25	2
<i>E. faecalis</i> ATCC51575 MDR	0,25	2
<i>E. faecium</i> ATCC10541	0,25	2
<i>E. faecium</i> ATCC51559 MDR	0,25	1
<i>E. faecium</i> LNZ-R LR-4	8	32
<i>E. coli</i> TG1	32	64
<i>E. coli</i> KAM-3	1	4

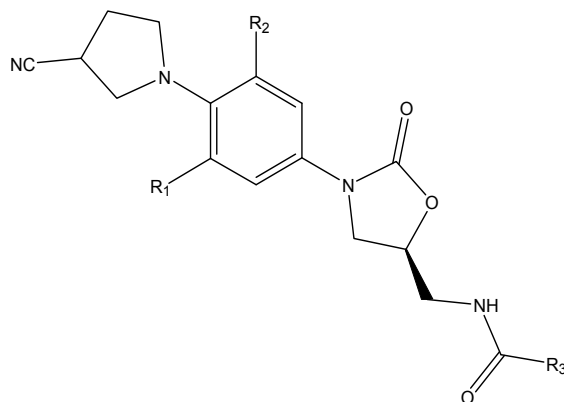
[0047] Los valores CMI de la Tabla 2 muestran que se requiere menos concentración del compuesto del Ejemplo 1 para inhibir el crecimiento bacteriano en comparación al compuesto del ejemplo 5.

20

[0048] Por lo tanto, el compuesto del Ejemplo 1 es mucho más efectivo como agente antibacteriano incluyendo las cepas resistentes a linezolid y las bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias en todas las especies bacterianas ensayadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



5

(I)

en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica, donde:

10 R_1 y R_2 son radicales idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;
 R_3 es un grupo alquilo(1-6C) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre flúor, hidroxilo y OR_4 ; y
 R_4 es un grupo alquilo(1-6C) lineal o ramificado.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R_1 es flúor.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde R_2 se selecciona entre flúor e hidrógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde R_3 es metilo.

20

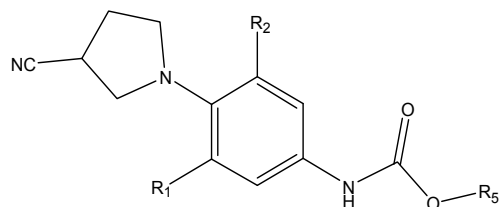
5. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

N-{(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
 25 *N*-{(5*S*)-3-[3,5-difluoro-4-(3-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
N-{(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(3(*R*)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
N-{(5*S*)-3-[3,5-difluoro-4-(3(*R*)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida;
N-{(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(3(*S*)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida; y
 30 *N*-{(5*S*)-3-[3,5-difluoro-4-(3(*S*)-cianopirrolidin-1-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinilmetil}acetamida,

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica que comprende:

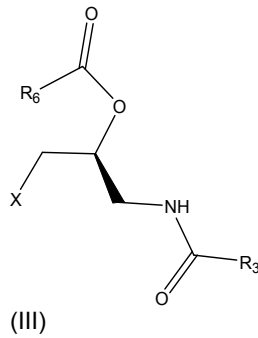
(ii) (i) la reacción de un intermedio de fórmula (II),

35



(II)

40 donde R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente y R_5 se selecciona entre alquilo(1-6C) lineal o ramificado y bencilo opcionalmente sustituido en el fenilo por hasta tres grupos alquilo(1-6C) lineales o ramificados, con un intermedio de fórmula (III),



donde R₃ es tal como se ha definido anteriormente, R₆ es un grupo alquilo(1-6C) lineal o ramificado, y X es un átomo de halógeno; y

- (iii) (ii) la recuperación del compuesto resultante de fórmula (I) en forma libre o en forma de un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma enantiomérica.

10 7. El procedimiento de la reivindicación 6 donde R₅ es bencilo, R₆ es metilo y X es bromo.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con las cantidades apropiadas de vehículos o excipientes farmacéuticos.

15 9. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento.

10. Uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales o humanos.

11. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

12. El compuesto de fórmula (I) para uso según la reivindicación 11, donde la infección bacteriana es una infección causada por cepas resistentes a linezolid.

13. El compuesto de fórmula (I) para uso según la reivindicación 11, donde la infección bacteriana es una infección causada por bacterias patógenas Gram-positivas de las vías respiratorias.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- US 5688792 A [0002]
- WO 2005054234 A [0005]
- WO 9613502 A [0006] [0043]