

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 820**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07F 9/653 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10183967 .8**

96 Fecha de presentación: **17.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2305657**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Derivados de oxazolidinona**

30 Prioridad:

18.12.2003 KR 20030093342

27.07.2004 KR 20040058809

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

30.11.2012

73 Titular/es:

DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
252 Yongdu-dong Dongdaemun-ku
Seoul 130-072, KR

72 Inventor/es:

RHEE, JAE KEOL;
IM, WEON BIN;
CHO, CHONG HWAN;
CHOI, SUNG HAK y
LEE, TAE HO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 391 820 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

Derivados de oxazolidinona

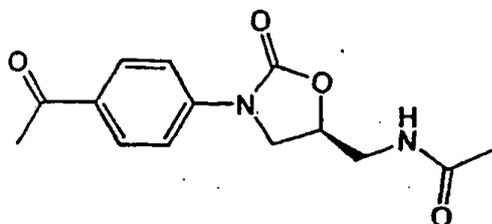
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxazolidinona, a métodos de preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos para uso en un antibiótico.

10 **Técnica de antecedentes**

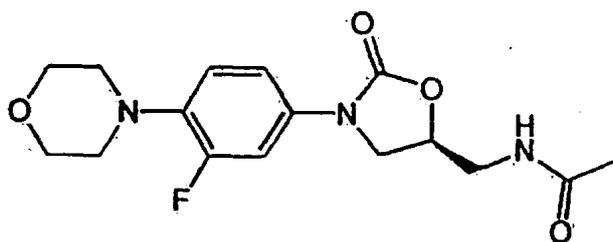
Utilizados como agentes antibacterianos administrables por vía oral, compuestos de oxazolidinona no son productos de fermentación, sino los sintetizados artificialmente, y se conocen diversas estructuras de sus derivados. Por ejemplo, derivados de 3-fenil-2-oxazolidinona con uno o dos sustituyentes se indican en las patentes de EE.UU. n.ºs 4.948.801, 4.461.773, 4.340.606, 4.476.136, 4.250.318 y 4.128.654. Derivados de 3-[fenil (monosustituido)]-2-oxazolidinona de fórmula 2 se describen en el documento EP 0312000, J. Med. Chem. 32, 1673(1989), J. Med. Chem. 33, 2569(1990), Tetrahedron, 45, 123(1989), etc.

< Fórmula 2 >

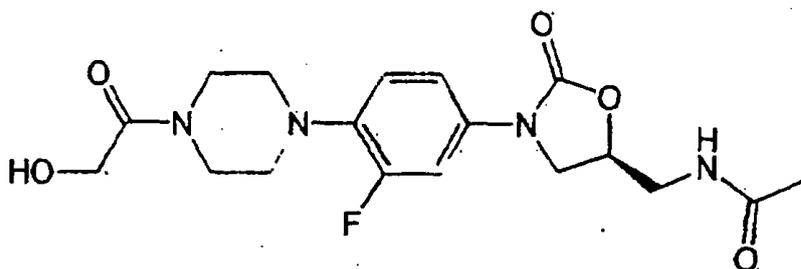


Pharmacia & Upjohn desarrollaron derivados de oxazolidinona de las fórmulas 3 y 4 (documentos WO 93/23384, WO 95/14684 y WO 95/07271). Habiendo obtenido éxito en obtener la aprobación de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los EE.UU., el derivado de oxazolidinona de fórmula 3, con el nombre de "Zyvox", ha entrado en el mercado. Sin embargo, se encontró que estos compuestos de oxazolidinona sintéticos convencionales adolecen de la desventaja de mostrar actividad antibacteriana frente a un espectro estrecho de bacterias, siendo tóxicos para seres humanos y siendo deficientes en la actividad terapéutica in vivo. Zyvox puede utilizarse de forma restrictiva como inyección, dado que la solubilidad de Zyvox frente al agua es inadecuada para el uso en inyección, que es de aproximadamente 3 mg/ml

30 < Fórmula 3 >



< Fórmula 4 >



35

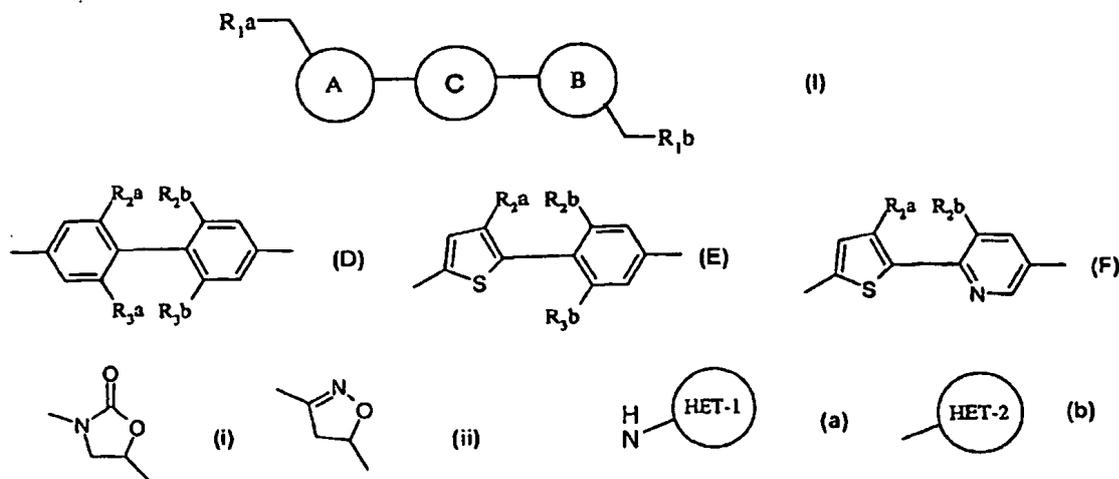
Además, el documento WO 93/09103 describe derivados de fenil-oxazolidinona, sustituidos con heterociclos tales como tiazol, indol, oxazol y quinol, así como piridina en la posición 4 del anillo de fenilo. Sin embargo, se sabe que estos derivados de oxazolidinona proporcionan efectos medicinales insuficientes, debido a que los heterociclos portan sustituyentes simples tales como grupos alquilo o amino.

5 En el documento WO 01/94342 se describieron derivados de síntesis de fenil-oxazolidinona, con piridina o derivados de fenilo en la posición 4 del anillo de fenilo. Los compuestos sintetizados son potentes en la actividad inhibidora frente a un amplio espectro de bacterias y también son antibióticos superiores a Zyvox. Sin embargo, los compuestos son incapaces de ser formulados como inyección debido a que la solubilidad de los mismos está por debajo de 30 $\mu\text{g/ml}$.

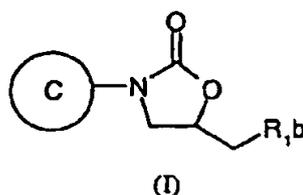
10 La solicitud de patente europea EP 0 352 781 describe derivados de aminometiloxo-oxazolidinil-arilbenceno, en donde el arilo incluye los grupos fenilo, fenilo sustituido, piridilo y piridilo sustituido tales como (I)-N-[3-[4-(4'-piridil)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]acetamida, que posee actividad antibacteriana.

15 Bae et al. (Journal of Chromatography B – Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, volume 794 (2003), páginas 397-403) describen el análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento de DA-7867, una nueva oxazolidinona, en plasma y orina humanos en homogeneizados de tejido de rata.

20 La solicitud de patente internacional WO 03/022824 describe compuestos de la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster hidrolizable in vivo de los mismos, y compuestos tal como se muestran en la fórmula (I), en donde C es, por ejemplo, (D), (E), (F); en donde A y B se seleccionan independientemente de (i) y (ii); R_{2a} a R_{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor; R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente, por ejemplo, de hidroxilo, -NHC(=W)R₄, (a) y (b); en donde W es O o S; R₄ es, por ejemplo, hidrógeno, amino, alquilo (C₁₋₄); HET-1 es, por ejemplo, un anillo de heteroarilo de 5 miembros enlazado a C; HET-2 es, por ejemplo, un anillo heterocíclico de 5 miembros, enlazado a N, total o parcialmente insaturado; y procedimientos para su fabricación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Se describe que los compuestos son útiles en calidad de agentes antibacterianos.



30 La solicitud de patente internacional WO 2004/048350 describe un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster hidrolizable in vivo del mismo, en donde C se selecciona de (D) y (E), R_{2a}, R_{6a} y R_{3a} se seleccionan independientemente, por ejemplo, de H, CF₃, Me y Et; R_{2b} y R_{6b} se seleccionan independientemente, por ejemplo, de H, F, CF₃, Me y Et; R_{1b} es, por ejemplo, diazolilo, triazolilo o tetrazolilo opcionalmente sustituido; R₄ es, por ejemplo, un sistema de anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros. También se describen métodos para producir compuestos de la fórmula (I), composiciones que los contienen y su uso en calidad de agentes antibacterianos.



R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o aminoácido acilado, en donde el aminoácido es alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β-alanina o valina;

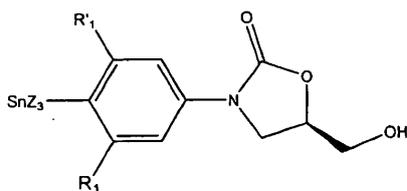
Het es oxadiazolilo;

5 R₃ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con ciano, -(CH₂)_m-OR₇ o cetona; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

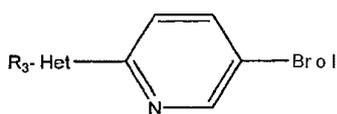
La invención proporciona también un método para preparar el derivado de oxazolidinona anterior, que comprende:

10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



fórmula (IV)

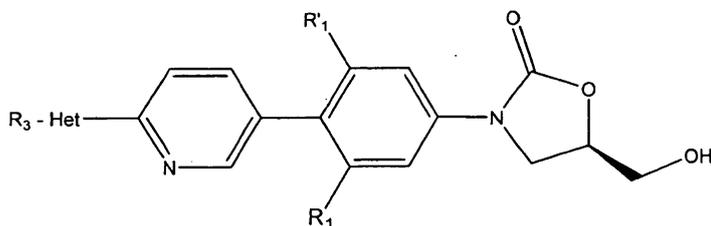
15 en donde Z es alquilo C₁₋₄, con un compuesto de fórmula (VI):



(fórmula VI)

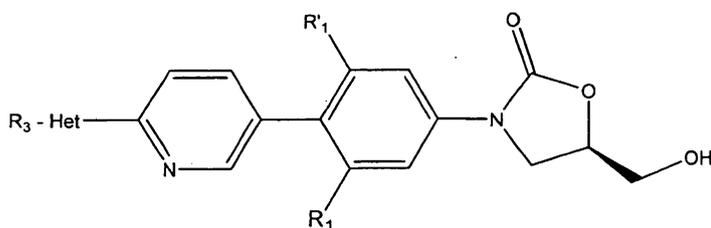
para dar un compuesto de fórmula (V):

20



fórmula (V).

25 Además, la invención proporciona un método para producir el compuesto anterior de fórmula (1), que comprende fosforilar el compuesto de fórmula (V)



30

fórmula (V)

bajo condiciones para dar el compuesto de la reivindicación 1.

35 Los derivados de oxazolidinona correspondientes a la fórmula 1 se pueden utilizar para una sal farmacéuticamente aceptable, se prefiere una sal por adición de ácidos preparada al utilizar un ácido libre farmacéuticamente aceptable. El ácido libre puede ser inorgánico u orgánico. El ácido libre inorgánico puede comprender ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. El ácido libre orgánico puede incluir ácido cítrico, ácido acético,

ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicónico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.

5 Compuestos preferidos de los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención son los siguientes compuestos 16, 27, 39, 48, 51-58 y 60 y sus estructuras se describen en la Tabla 1. Otros compuestos se mencionan únicamente para referencia y/o comparación.

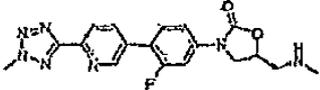
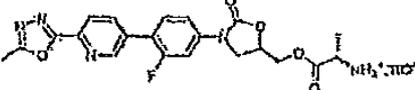
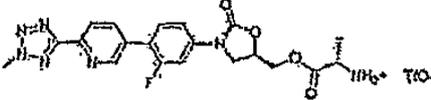
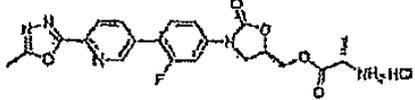
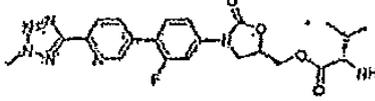
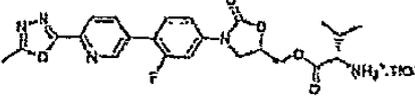
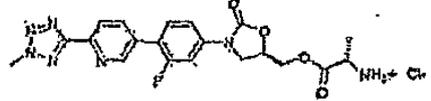
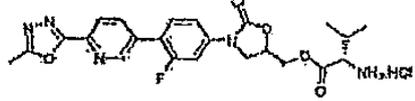
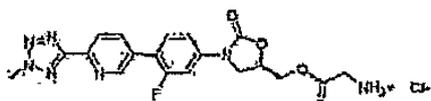
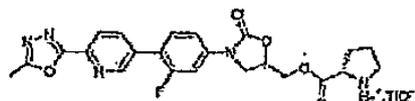
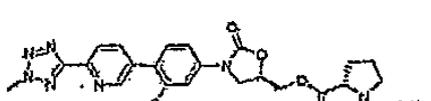
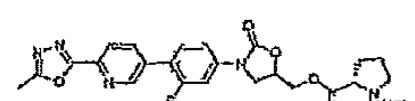
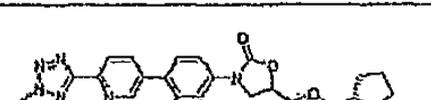
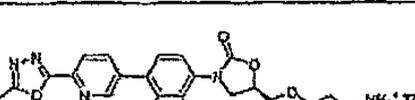
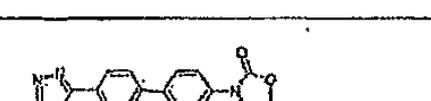
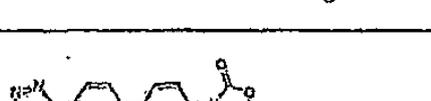
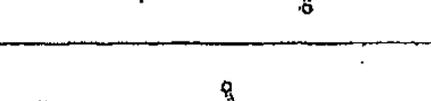
- 10 1) (S)-3-(4-(2-(2-oxo-4-gliciloximetilpirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 2) (S)-3-(4-(2-(4-gliciloximetilpirrolidin-1,2,3-triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 3) (S)-3-(4-(2-(5-gliciloximetilisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 15 4) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,4]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 5) (S)-3-(4-(2-(2-oxo-3-gliciloxipirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 6) (S)-3-(4-(2-(5-gliciloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 20 7) (S)-3-(4-(2-(5-gliciloximetil-1,4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 8) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-2-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 9) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 10) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 25 11) (S)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
 12) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 13) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 14) (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 15) (S)-3-(4-(2-(4,5-dimetiloxazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
 30 16) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 17) (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 18) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-fluorometil-oxazolidin-2-ona,
 19) hidrocloreto de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-aminometil-oxazolidin-2-ona,
 20) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 35 21) (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 22) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 23) (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 24) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 25) (S)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
 40 26) (S)-3-(4-(4-(4(S)-hidroximetiltiazol-4,5-dihidroisoxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
 27) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 28) (S)-3-(4-(4-(4-hidroxiometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
 29) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 45 30) (R)-3-(4-(4-gliciloximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
 31) (S)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
 32) (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 33) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metoximetil-oxazolidin-2-ona,
 50 34) (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 35) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 36) (R)-3-(4-(4-(4-hidroxiometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 37) (R)-3-(4-(4-(4-gliciloximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 55 38) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 39) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona,
 40) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N,N-dimetilaminometil)-oxazolidin-2-ona,
 41) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N-metilaminometil)-oxazolidin-2-ona,
 42) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 60 43) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 44) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 45) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,

- 46) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 47) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 48) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,
- 5 49) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 50) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 51) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 52) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 10 53) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 54) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 15 55) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 56) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 57) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 20 58) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 59) fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo,
- 60) fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo,
- 25 61) (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 62) (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 63) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,
- 64) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 65) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 30 66) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 67) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 68) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 69) hidrocioruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 70) fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo,
- 35 71) (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 72) fosfato de mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo], y
- 73) fosfato de mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo].

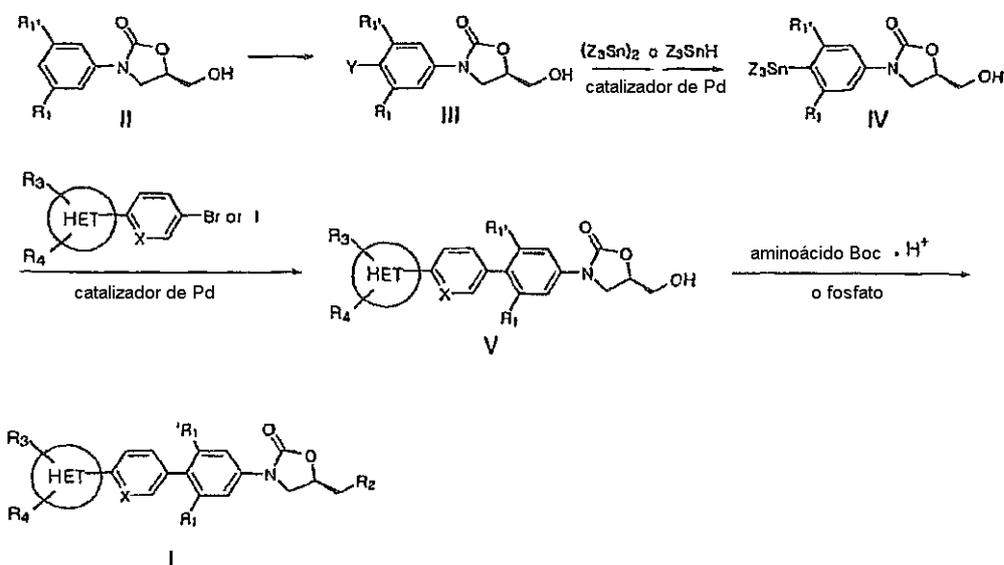
[Tabla 1]

Com-puesto	Estructura	Com-puesto	Estructura
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

Com-puesto	Estructura	Com-puesto	Estructura
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

Com-puesto	Estructura	Com-puesto	Estructura
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

<Esquema 1>



En el Esquema 1, Z representa un grupo alquilo C₁₋₄, R₁, R_{1'}, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula I, Y representa halógeno, X representa N, R₄ representa H y Het representa oxadiazolilo.

5

El método para preparar los derivados de oxazolidinona de acuerdo con la presente invención comprende:
 sustituir un átomo de halógeno por un átomo de hidrógeno en el fenilo de un derivado (II) de hidroximetiloxazolidinona, para formar con ello un derivado (III) (Etapa 1);
 sustituir estannilo por un átomo de halógeno (Y) del derivado (III) para formar un derivado (IV) (Etapa 2);
 hacer reaccionar el derivado (IV) con piridina o un derivado de fenilo que está sustituido con bromo o yodo para formar un derivado (V) de oxazolidinona que tiene un anillo de piridina o un anillo de fenilo (Etapa 3); y
 hacer reaccionar el derivado (V) con un aminoácido que tiene un grupo protector y luego con un ácido, para eliminar con ello el grupo protector y para formar sales de los compuestos correspondientes a la fórmula 1, o someter el derivado (V) a que reaccione con fosfato y luego con una sal metálica, para formar con ello sales de los compuestos correspondientes a la fórmula 1 (Etapa 4).

15

En la Etapa 1, el derivado (II) de hidroximetiloxazolidinona se puede sintetizar por métodos convencionales. Por ejemplo, un método puede comprender sustituir un grupo amino de anilina por un grupo benciloxycarbonilo, y hacer reaccionar un compuesto sustituido con butilato de glicidilo en un estado de bases fuertes, para formar con ello el derivado (II). El estado se puede preparar añadiendo una base fuerte; preferiblemente, la base fuerte puede incluir *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio, etc., más preferiblemente *n*-butil-litio. Además, es preferible someter el método a una temperatura de aproximadamente -78°C en nitrógeno líquido.

20

La Etapa 1 se realiza para sustituir un átomo de hidrógeno del grupo fenilo del derivado (II) por un átomo de halógeno, preferiblemente por un átomo de yodo. Cuando el átomo de hidrógeno se sustituye por el átomo de yodo, la reacción sustituida puede someterse preferiblemente a añadir monoclóruo de yodo (ICl) o sal de plata del ácido trifluoroacético (CF₃COOAg) y añadir yodo a la temperatura ambiente.

25

La Etapa 2 consiste se realiza para hacer reaccionar el derivado (III) con hexametildiestañio, hexabutildiestañio o hidruo de tributilestañio al añadir un catalizador de paladio para formar el derivado (IV), cuyo átomo de yodo está sustituido con un grupo trimetilestannilo o un grupo tributilestannilo. El catalizador de paladio puede comprender diclorobis(trifenil)fosfina – paladio (II), tetraquitrifenilfosfina – paladio (0), etc. Se prefiere llevar a cabo la Etapa 2 en un disolvente de 1,4-dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirrolidona, etc. a una temperatura de aproximadamente 90 a 150°C.

30

35

La Etapa 3 se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado (IV) con un compuesto que tiene un heteroanillo en el fenilo o anillo de piridina, para formar con ello el derivado (V). Un catalizador de paladio añadido en la Etapa 3 puede ser idéntico al de paladio en la Etapa 2. Se prefiere llevar a cabo la Etapa 3 en un disolvente de dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, etc., a una temperatura de aproximadamente 100 a 120°C.

40

La Etapa 4 se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado (V) con un aminoácido que protege a un grupo amino con

5 t-butiloxicarbonilo, dicitclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, para formar con ello el derivado (I) que tiene un grupo amino. El aminoácido puede incluir alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β-alanina, valina, etc. Un disolvente comprende dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, etc. Preferiblemente, se lleva a cabo una reacción al añadir el derivado (V) con aminoácido al agitar durante aproximadamente 5 horas por encima de la temperatura ambiente.

10 Una mezcla del derivado (V) y del aminoácido reacciona para formar un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, etc., para eliminar un grupo protector. El disolvente se separa de la mezcla, y la mezcla se cristaliza, para proporcionar con ello una sal del derivado de oxazolidinona correspondiente a la Fórmula 1. Preferiblemente, se lleva a cabo una reacción al añadir el derivado (V) con un aminoácido al agitar durante aproximadamente 2 horas por encima de la temperatura ambiente.

15 Se puede obtener la sal del derivado de Fórmula 1, preparada al utilizar el aminoácido en la posición R₃ o R₄ en un método conocido, de un modo similar al método anterior. Se conoce (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como un material de partida en el método, y el método se describe en el documento WO 0194342.

20 Además, una sal metálica de fosfato del derivado (I) se puede formar al añadir metóxido de sodio, hidróxido de sodio, etc. a una composición en un disolvente tal como metanol, etanol, etc., la composición se prepara disolviendo el derivado (V) en fosfato de trimetilo o fosfato de trietilo, añadiendo oxicloruro fosforoso y agitando durante aproximadamente 12 horas a la temperatura ambiente. La sal metálica de fosfato se puede producir haciendo reaccionar el derivado (V) con tetrazol y derivados de amidita a la temperatura ambiente, oxidando un compuesto que ha reaccionado, sintetizando un derivado de fosfato de alquilo, eliminando el grupo alquilo utilizando un ácido fuerte para formar con ello un derivado de ácido fosfato y convertir el derivado de ácido fosfato en la sal metálica de fosfato por el método arriba mencionado.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los derivados de oxazolidinona correspondientes a la Fórmula 1 para uso en un antibiótico.

30 Los derivados de oxazolidinona de la presente invención muestran una actividad inhibidora frente a un amplio espectro de bacterias, contra Staphylococcus aureus resistente a metilicina (MRSA – siglas en inglés) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE – siglas en inglés) y tienen una excelente actividad relativamente antibiótica con una concentración relativamente baja del mismo o in vivo.

35 Además, los derivados de la presente invención pueden ejercer una potente actividad antibacteriana frente a diversos agentes patógenos humanos y animales, incluidas bacterias Gram-positivas tales como estafilococos, enterococos y estreptococos, microorganismos anaerobios tales como Bacteroides y Clostridia, y microorganismos resistentes a ácidos tales como Mycobacterium tuberculosis y Mycobacterium avium.

40 Los derivados de oxazolidinona con hidroxilo se hacen reaccionar con aminoácido o fosfato para formar profármacos de los mismos. Los profármacos tienen una superior solubilidad con respecto a compuestos que no se forman como profármacos: la solubilidad de los profármacos representa un valor por encima de 28 mg/ml, y la solubilidad del compuesto uno de 10 mg/ml (compuesto 10). Los profármacos se estabilizan en agua o en disolución de carácter ácido y cambian a compuestos de hidroximetilo al ser invertidos al utilizar estearasa y fosfatasa en la sangre, para desarrollar con ello una formulación sencilla para la inyección o administración oral.

45 La composición de la presente invención puede comprender al menos un ingrediente eficaz que tenga funciones similares a las de los derivados de oxazolidinona.

50 Para formular una composición farmacéutica, al menos una especie del compuesto de fórmula 1 se puede mezclar con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir disolución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol, etc. De acuerdo con las necesidades del usuario, la composición farmacéutica puede contener un excipiente convencional tal como agente antioxidante, tampón, agente de limpieza del suelo, etc. También, las composiciones se mezclan con diluyentes, desintegrantes, agentes tensioactivos, aglutinantes, lubricantes, disolución acuosa, suspensión, etc. para ser formadas para inyección, polvos, cápsulas, gránulos, comprimidos, etc. Preferiblemente, la formulación se prepara utilizando métodos adecuados descritos en Remington's Pharmaceutical Science (la edición más reciente), Mack Publishing Company, Easton PA, etc. de acuerdo con las enfermedades o ingredientes.

60 El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral tal como por vía intravenosa, hipodérmica, intra-abdominal, tópica, etc. La dosificación del compuesto puede variar en función del compuesto

particular utilizado, del modo de administración, del estado y gravedad del mismo, del estado que esté siendo tratado así como de los diversos factores físicos relacionados con el individuo que esté siendo tratado. Tal como se utiliza de acuerdo con la invención, se pueden obtener resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran al individuo que lo necesita a una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a

5 aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal, de preferencia de aproximadamente 13 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal, más preferiblemente se administran cada uno en dosis divididas durante muchas veces al día.

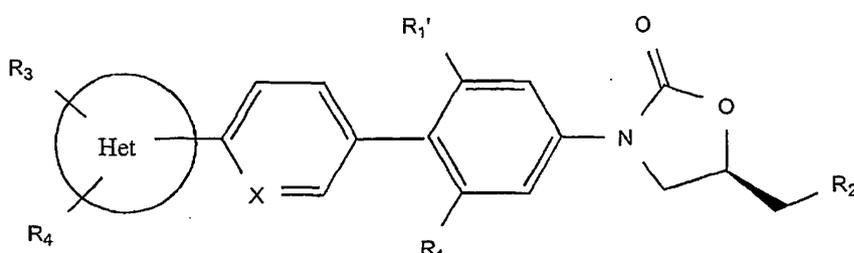
La dosis letal (DL₅₀) de los derivados de oxazolidinona se manifiesta por encima de 1 g/kg en el ensayo de la toxicidad aguda, de modo que se encuentra que los derivados son estables.

10

Así, la invención proporciona, en particular, las siguientes realizaciones:

- 15 1. Derivados de oxazolidinona correspondientes a la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

<fórmula I>



20 En la fórmula I, X representa carbono o nitrógeno.

R₁ y R₁' representan, respectivamente, hidrógeno o flúor.

R₂ representa -NR₅R₆, -OR₇, flúor, alquilfosfato, monofosfato o una sal metálica de fosfato;

R₅ y R₆, que son iguales o diferentes, representa, respectivamente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o acetilo; y

25 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o aminoácido acilado. Cuando el R₇ es aminoácido acilado, el aminoácido se refiere a alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β-alanina o valina.

Het, que es un anillo heterocíclico o un anillo heteroaromático, se refiere a pirrol, furano, piperazina, piperidina, imidazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, pirazol, pirrolidina, oxazol, isoxazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, tiazol o pirazina.

30 R₃ y R₄, que son iguales o diferentes, se refieren, respectivamente, a hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₄ que está sustituido o no está sustituido con ciano, -(CH₂)_m-OR₇ (m representa 0, 1, 2, 3, 4) o cetona.

2. El compuesto de la cláusula 1, en donde X representa nitrógeno.

3. El compuesto de la cláusula 1, en donde R₁ representa hidrógeno o flúor y R₁' representa el átomo restante del mismo.

35 4. El compuesto de la cláusula 1, en donde R₂ representa -OR₇, y R₇ es hidrógeno.

5. El compuesto de la cláusula 1, en donde R₂ representa -OR₇, y R₇ es aminoácido acilado.

6. El compuesto de la cláusula 5, en donde el aminoácido es uno seleccionado del grupo que consiste en alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β-alanina y valina.

7. El compuesto de la cláusula 1, en donde R₂ es uno seleccionado del grupo que consiste en alquilfosfato, monofosfato y una sal metálica de fosfato.

8. El compuesto de la cláusula 1, en donde Het es tetrazol u oxadiazol.

9. El compuesto de la cláusula 8, en donde tetrazol y oxadiazol representan monosustituido en hidrógeno con metilo.

10. El compuesto de la cláusula 1, en donde R₃ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, que está sustituido o no está sustituido con ciano, y R₄ representa el resto del mismo.

11. El compuesto de la cláusula 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicónico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico y ácido aspártico.

12. El compuesto de la cláusula 11, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético.

13. El compuesto de la cláusula 1, en donde el derivado es uno seleccionado del grupo que consiste en

- 1) (S)-3-(4-(2-(2-oxo-4-gliciloximetilpirolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 2) (S)-3-(4-(2-(4-gliciloximetil-1,2,3-triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 5 3) (S)-3-(4-(2-(5-gliciloximetilisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 4) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,4]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 5) (S)-3-(4-(2-(2-oxo-3-gliciloxipirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 10 6) (S)-3-(4-(2-(5-gliciloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 7) (S)-3-(4-(2-(5-gliciloximetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 8) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-2-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 15 9) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 10) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 11) (S)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
- 12) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 13) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 20 14) (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 15) (S)-3-(4-(2-(4,5-dimetiloxazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
- 16) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 17) (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 18) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-fluorometil-oxazolidin-2-ona,
- 25 19) hidrocloreto de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-aminometil-oxazolidin-2-ona,
- 20) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 21) (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 22) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 23) (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 30 24) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 25) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
- 26) (S)-3-(4-(4-(S)-hidroximetil-4,5-dihidroisoxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
- 27) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 35 28) (S)-3-(4-(4-(4-hidroximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
- 29) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 30) (S)-3-(4-(4-(4-gliciloximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético,
- 31) (S)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida,
- 40 32) (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 33) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metoximetil-oxazolidin-2-ona,
- 34) (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 35) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 36) (R)-3-(4-(4-(4-hidroximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
- 45 37) (R)-3-(4-(4-(4-gliciloximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 38) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 39) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,
- 40) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N,N-dimetilaminometil)-oxazolidin-2-ona,
- 50 41) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N-metilaminometil)-oxazolidin-2-ona,
- 42) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 43) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 44) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 45) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,
- 55 46) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 47) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 48) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,
- 49) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
- 60 50) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
- 51) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,

- 52) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 53) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 54) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 55) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 56) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 57) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 58) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 59) fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo,
 60) fosfato disódico de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-(oxazolidinil)metilo,
 61) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroxi-metil-oxazolidin-2-ona,
 62) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 63) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,
 64) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 65) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 66) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 67) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 68) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,
 69) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,
 70) fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo,
 71) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona,
 72) fosfato de mono-[(R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo y
 73) fosfato de mono-[(R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo].

14. Un método para preparar derivados de oxazolidinona, que comprende:
 sustituir un átomo de halógeno por un átomo de hidrógeno en el fenilo de un derivado (II) de hidroximetiloxazolidinona para formar un derivado (III) (etapa 1);
 sustituir estannilo por un átomo de halógeno (Y) del derivado (II) para formar un derivado (IV) (etapa 2);
 hacer reaccionar el derivado (IV) con piridina o un derivado de fenilo que está sustituido en bromo o yodo para formar un derivado (V) de oxazolidinona que tiene un anillo de piridina o un anillo de fenilo (etapa 3); y
 hacer reaccionar el derivado (V) con un aminoácido que tiene un grupo protector y luego con un ácido para eliminar con ello el grupo protector y formar sales de los compuestos correspondientes a la fórmula 1, o someter el derivado (V) para que reaccione con fosfato y luego con una sal metálica, para formar con ello sales de los compuestos correspondientes a la fórmula 1 (etapa 4).

40 Efectos ventajosos

Los derivados de oxazolidinona de la presente invención muestran una actividad inhibidora frente a un amplio espectro de bacterias y una baja toxicidad. Los profármacos, preparados al hacer reaccionar el compuesto que tiene hidroxilo con aminoácido o fosfato tienen una elevada solubilidad frente al agua.

Además, los derivados de la presente invención pueden ejercer una potente actividad antibacteriana frente a diversos patógenos humanos y animales, incluidas bacterias Gram-positivas tales como estafilococos, enterococos y estreptococos, microorganismos anaerobios tales como Bacteroides y Clostridia y microorganismos resistentes a los ácidos tales como Mycobacterium tuberculosis y Mycobacterium avium.

Por consiguiente, las composiciones que comprenden los derivados de oxazolidinona se utilizan en un antibiótico.

Los siguientes ejemplos se refieren a los compuestos 16, 27, 39, 48, 51-58 y 60 ilustran la invención. Los ejemplos que se refieren a otros compuestos son de referencia y/o comparación solamente.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de N-carbobenciloxi-3-fluoroanilina

3-fluoroanilina, 100 g, se disolvió en 1 L de tetrahidrofurano (THF) y a la disolución se añadieron 150 g (1,8 mol) de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). Después de haber sido enfriada hasta 0°C, a la disolución se añadieron lentamente 154 ml de cloruro de N-carbobenciloxi (CbzCl) para la reacción. Al tiempo que la temperatura se mantenía a 0°C, se dejó que la mezcla de reacción reaccionara durante 2 horas con agitación. Después de ello, la reacción se extrajo

con 0,5 L de acetato de etilo. La capa orgánica, después de haber sido separada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) anhidro y se concentró en vacío. El residuo se lavó dos veces con *n*-hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal blanco. 132 g. Rendimiento 85%.

5 Ejemplo de preparación 2: Preparación de (R)-3-(3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol

132 g de N-carbencilo-3-fluoroanilina, preparada en el Ejemplo de preparación 1, se disolvieron en 1,3 L de tetrahidrofurano, y la disolución se enfrió hasta -78°C. A la disolución se añadieron lentamente 370 ml de *n*-butil-litio (*n*-BuLi, 1,6 M/*n*-hexano) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 10 min. Y a la mezcla de reacción se añadieron lentamente 84 ml de butilato de (R)-(-)-glicidilo, se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se dejó reaccionar durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, a la disolución se añadió disolución de cloruro de amonio (NH₄Cl) y se extrajo con 0,5 L de acetato de etilo a la temperatura ambiente. La capa orgánica, así separada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con *n*-hexano para dar cristales blancos que se purificaron para dar el compuesto del título. 80 g. Rendimiento 70%.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,85 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,60 (dd ancho, 2H).

20 Ejemplo de preparación 3: Preparación de (R)-3-(4-yodo-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol

En 300 ml de acetonitrilo se disolvieron 30 g de (R)-3-(3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol preparado en el Ejemplo de preparación 2, y a la disolución se añadieron 46 g de sal de plata del ácido trifluoroacético (CF₃COOAg) y 43 g de yoduro. Después de agitar durante un día a la temperatura ambiente, a la disolución se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, así separada, se lavó con salmuera, y se deshidrató. Y después, el residuo se filtró, se concentró en vacío y se secó para formar con ello el compuesto del título. 44 g. Rendimiento 94%.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,77 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,56 (m, 3H).

30 Ejemplo de preparación 4: Preparación de (R)-3-(4-tributilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol

En 660 ml de 1,4-dioxano se disolvieron 50 g de (R)-3-(4-yodo-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol preparado en el Ejemplo de preparación 3, a la disolución se añadieron 52 g de hexabutildiestaño ((Bu₃Sn)₂) y 9,3 g de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, y se agitó durante 2 horas. La disolución se filtró utilizando celite y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se formaron 45 g del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,74 (m, 3H), 5,20 (t, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,48 (m, 6H), 1,24 (m, 6H), 1,06 (m, 6H), 0,83 (t, 9H).

40 Ejemplo de preparación 5: Preparación de 2-ciano-5-bromopiridina

En 1 L de dimetilformamida se disolvieron 100 g de 2,5-dibromopiridina, a la disolución se añadieron 32 g de cianuro de cobre y 17,8 g de cianuro de sodio a la temperatura ambiente, y la disolución se agitó a la temperatura de 150°C durante 7 horas para la reacción. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se deshidrató, filtró y concentró en vacío. Se obtuvo el compuesto del título, 54 g. Rendimiento 70%.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H)

50 Ejemplo de preparación 6: Preparación de 2-(tetrazol-5-il)-5-bromopiridina

10 g de 2-ciano-5-bromopiridina, preparada en el Ejemplo de preparación 5, se disolvieron en 100 ml de dimetilformamida, se añadieron 5,33 g de ácido de sodio y 4,4 g de cloruro de amonio a la disolución a temperatura ambiente, y la disolución se agitó a la temperatura de 110°C durante 3 horas para la reacción. A la mezcla de reacción se añadió agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, así separada, se lavó con salmuera, se deshidrató, filtró y concentró en vacío, para obtener con ello 10,5 g del compuesto del título. Rendimiento 85%.

Ejemplo de preparación 7: Preparación de 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina y 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina

10,5 g de 2-(tetrazol-5-il)-5-bromopiridina, preparada en el Ejemplo de preparación 6, se disolvieron en 100 ml de dimetilformamida. Y luego se añadieron a la disolución 6,5 g de hidróxido de sodio, y se añadieron lentamente a la disolución, a la temperatura de 0°C, 9,3 g de yodometano. La disolución se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente, se la añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Y luego la capa orgánica se lavó con salmuera, se deshidrató, filtró, concentró en vacío y purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4 g de 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina y 5 g de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina.

1) 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,77 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H)

2) 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (t, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 4,42 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 8: Preparación de 2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-5-bromopiridina

En 130 ml de anhídrido acético se disolvieron 8,6 g de 2-(tetrazol-5-il)-5-bromopiridina preparada en el Ejemplo de preparación 6. Y luego se añadieron a la disolución 15 ml de piridina y se agitó durante 3 horas para la reacción. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y se extrajo para separar la capa orgánica. Y después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se deshidrató, filtró y concentró en vacío para dar 7,3 g del compuesto del título. Rendimiento 80%.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,99 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 1,83 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 9: Preparación de 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina y 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina

20 g de 2,5-dibromopiridina se disolvieron en 200 ml de 1-metil-2-pirrolidona. A la disolución se añadieron 35 g de carbonato de potasio y se agitó durante 10 horas a la temperatura de 100°C. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica, así obtenida, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y concentró en vacío para proporcionar 6 g de 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina y 4 g de 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina.

1) 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,53 (dd, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H)

2) 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,60 (t, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,87 (s, 2H)

Ejemplo 1: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 10)

En 150 ml de 1-metil-2-pirrolidona se disolvieron 37 g de (R)-3-(4-tributylestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol. A la disolución se añadieron 19,7 g de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, 10,44 g de cloruro de litio y 2,9 g de diclorobisfenilfosfina-paladio (II) a la temperatura ambiente y luego se agitó a la temperatura de 120°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, así separada, se lavó con salmuera, se deshidrató, filtró, concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 8 g del compuesto del título. Rendimiento 26%.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,14 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (m, 1H).

Ejemplo 2: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 16)

El compuesto del título 6,6 g (rendimiento 30%) se preparó en un método similar al del Ejemplo 1, excepto que como material de partida se utilizaron 14,3 g de 2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-5-bromopiridina en lugar de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-bromopiridina.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,64 (s, 3H).

Ejemplo 3: Preparación de (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 17)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se utilizaron 200 mg de 2-([1,2,4]triazol-1-il)-5-bromopiridina como material de partida para preparar el compuesto del

título, 150 mg, rendimiento 48%.

Ejemplo 4: Preparación de (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 21)

5 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se utilizó 1 g de 4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)bromobenceno como material de partida para preparar el compuesto del título, 780 mg, (rendimiento 76%).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 5: Preparación de (R)-3-(4-(2-[1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 24)

15 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se utilizaron 2 g de 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina como material de partida para preparar el compuesto del título, 1,2 g.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (m, 1H).

Ejemplo 6: Preparación de (R)-3-(4-(2-[1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 29)

25 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se utilizó 1 g de 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina como material de partida para preparar el compuesto del título, 0,7 g.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H).

Ejemplo 7: Preparación de (R)-3-(4-(4-(4-cianometil-tiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 32)

35 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se utilizó 1 g de 4-(4-cianometil-tiazol-2-il)-bromobenceno como material de partida para preparar el compuesto del título, 520 mg.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,47 (dd, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H).

Ejemplo 8: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-3,5-difluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 38)

45 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que, en lugar de (R)-3-(4-tributylestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-oxazolidinilmetanol se utilizó (R)-3-(4-tributylestannil-3,4-difluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol en calidad de material de partida para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,13 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,57 (m, 1H).

Ejemplo 9: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 39)

50 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, utilizando (R)-3-(4-tributylestannil-3,4-difluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol y 2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-5-bromopiridina como material de partida para preparar el compuesto del título.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,63 (s, 3H).

Ejemplo 10: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 12)

60 En 25 ml de dimetilformamida se disolvieron 4 g de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)-piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 10). A la disolución se añadieron 3,34 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 2,36 g de BOC-glicina y 0,2 g de 4-dimetilaminopiridina a la temperatura ambiente y luego se agitó durante 10 horas.

A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, así separada, se lavó con salmuera, se deshidrató, filtró, concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna. Un residuo, que resultó de esta forma al concentrar en vacío, se disolvió en 70 ml de cloruro de metileno, se añadieron 30 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. El residuo se lavó con etanol y etil-éter y se concentró en vacío para obtener el compuesto del título, 4,47 g. Rendimiento 76%.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 3H), 8,17 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H).

Ejemplo 11: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 20)

El compuesto del título se preparó en un método similar al del Ejemplo 10, utilizando BOC-valina en lugar de BOC-glicina.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,21 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,14 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,95 (d, 3H).

Ejemplo 12: Preparación de (R)-3-(4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 22)

El compuesto del título se preparó en un método similar al del Ejemplo 10, utilizando el Compuesto 24.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,93 (m, 3H).

Ejemplo 13: Preparación de (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 23)

El compuesto del título se preparó en un método similar al del Ejemplo 10, utilizando el Compuesto 21.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 3H), 7,97 (d, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H).

Ejemplo 14: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 27)

El compuesto del título se preparó en un método similar al del Ejemplo 10, utilizando el Compuesto 16.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 8,22 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Ejemplo 15: Preparación de (R)-3-(4-(4-(4-cianometil-tiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 34)

El compuesto del título se preparó en un método similar al del Ejemplo 10, utilizando el Compuesto 32.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 3H), 8,03 (d, 2H), 7,68 (m, 5H), 7,44 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 3,92 (m, 3H).

Ejemplo 16: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1,2,3]triazol-2-il)-piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 35)

El compuesto del título se preparó en un método similar al del Ejemplo 10, utilizando el Compuesto 29.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,22 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,24 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,89 (s, 2H).

Ejemplo 17: Preparación de (S)-3-(4-(2-(2-oxo-4-gliciloximetilpirrolidin-1-il)-piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida del ácido trifluoroacético (Compuesto 1)

1. La etapa primaria

En 14 ml de 1-metil-2-pirrolidona se disolvieron 1,8 g de (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-oxazolidinilmetil-acetamida. A la disolución se añadieron 1,03 g de 2-(2-oxo-4-hidroximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, 0,55 g de cloruro de litio y 0,15 g de diclorobistrifenilfosfina – paladio (II) a la temperatura ambiente y luego se agitó a la temperatura de 110°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica así separada, se deshidrató, filtró, concentró en vacío y se purificó

3H).

Ejemplo 23: Preparación de (S)-3-(4-(4-(4-gliciloximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetilacetamida del ácido trifluoroacético (Compuesto 30)

5 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 17, excepto que, en lugar de 2-(2-oxo-4-hidroximetilpirrolin-1-il)-5-bromopiridina, se utilizó 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-bromobenceno como material de partida para preparar el compuesto del título.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 3H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Ejemplo 24: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,4]triazol-1-il)metiloxazolidin-2-ona (Compuesto 4)

15 1. La etapa primaria

En 14 ml de cloruro de metileno se disolvió 1 g de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 10). A la disolución se añadieron 0,46 g de cloruro de metanosulfonilo y 0,75 ml de trietilamina a la temperatura ambiente y se agitó a esta misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y salmuera para el lavado, seguido de extracción. La capa orgánica se deshidrató, filtró y concentró en vacío para proporcionar con ello (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metanosulfoniloximetil-oxazolidin-2-ona, 1 g. Rendimiento 82%.

2. La etapa secundaria

25 En 15 ml de dimetilformamida se disolvió el compuesto preparado en la etapa primaria. A la disolución se añadieron 300 mg de 1,2,4-triazol y 100 mg de hidruro de sodio (al 60%) a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y luego la capa orgánica, así separada, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se deshidrató, filtró y concentró en vacío. El residuo, preparado al concentrar, se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título, 400 mg. Rendimiento 43%.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,28 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H).

Ejemplo 25: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-2-il)metiloxazolidin-2-ona (Compuesto 8) y (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metiloxazolidin-2-ona (Compuesto 9)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 24, excepto que, en lugar de 1,2,4-triazol, se añadió 1,2,3-triazol para obtener el compuesto 8 y el compuesto 9, y luego los compuestos se dividieron mediante cromatografía en columna.

40 (Compuesto 8) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (t, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,30 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H).

(Compuesto 9) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,30 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H).

Ejemplo 26: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,2,3]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metiloxazolidin-2-ona (Compuesto 13)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 24, excepto por añadir 1,2,3-triazol y utilizar el compuesto 16 como un material de partida, para obtener el compuesto del título.

50 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,29 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H)

Ejemplo 27: Preparación de (R)-3-(4-(2-[1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metiloxazolidin-2-ona (Compuesto 14)

55 Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 24, excepto por añadir 1,2,3-triazol y utilizar el compuesto 17 como un material de partida, para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,29 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H)

Ejemplo 28: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol)-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-fluorometil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 18)

En 5 ml de cloruro de metileno se disolvieron 100 mg del Compuesto 10. A la disolución se añadieron 43 mg de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST – siglas en inglés) y 0,078 ml de trietilamina y luego se agitó durante 24 horas. Después de concentrar, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el

5 compuesto del título, 75 mg. Rendimiento 75%

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,23 (t, 1H), 3,95 (dd, 1H)

Ejemplo 29: Preparación de hidrocloreto de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-aminometil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 19)

En 3,4 ml de etanol y 30,6 ml de piridina se disolvieron 2,5 g de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida. A la disolución se añadieron 2,36 g de hidroxilamina a la temperatura ambiente y se agitó durante 10 horas a la temperatura de 100°C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica, así separada, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se deshidrató, filtró y concentró en vacío. El residuo, obtenido al concentrar, se purificó mediante cromatografía en columna y luego se disolvió en disolución de tetrahidrofurano, ácido clorhídrico saturado y se agitó durante 10 minutos. El sólido, preparado mediante la reacción anterior, se recristalizó para proporcionar el compuesto del título, 1 g.

Ejemplo 30: Preparación de (S)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida (Compuesto 11)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto por añadir 4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-bromobenceno y utilizar (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como material de partida para obtener el compuesto del título.

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

Ejemplo 31: Preparación de (S)-3-(4-(2-(4,5-dimetiloxazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida (Compuesto 15)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto por añadir 4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-5-bromopiridina y utilizar (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como material de partida para obtener el compuesto del título.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo 32: Preparación de (S)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida (Compuesto 25)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto por añadir 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina y utilizar (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como material de partida para obtener el compuesto del título.

45 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo 33: Preparación de (S)-3-(4-(4-(4(S)-hidroximetil-4,5-dihidroxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida (Compuesto 26)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto por añadir 4-(4(S)-hidroximetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-bromobenceno y utilizar (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como material de partida para obtener el compuesto del título.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,23 (t, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo 34: Preparación de (S)-3-(4-(4-(4-cianometil-tiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida (Compuesto 31)

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto por añadir 4-(4-cianometil-tiazol-2-il)-bromobenceno y utilizar (S)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como material de partida para

obtener el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,25 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,67 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

5 **Ejemplo 35: Preparación de (R)-3-(4-(4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)-metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 36)**

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto por añadir 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-bromobenceno y utilizar (R)-3-(4-trimetilestannil-3-fluorofenil)-5-[1,2,3]triazol-1-il-oxazolidin-2-ona como material de partida para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 5,40 (t, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (t, 1H), 3,95 (dd, 1H)

15 **Ejemplo 36: Preparación de (R)-3-(4-(4-(4-gliciloximetil-tiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 37)**

Se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10, excepto por utilizar (R)-3-(4-(4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona como material de partida para obtener el compuesto del título.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,28 (t, 1H)

Ejemplo 37: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metoximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 33)

25 En 10 ml de metanol se disolvieron 400 mg de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metanosulfoniloximetil-oxazolidin-2-ona preparada en la etapa secundaria del Ejemplo 24. A la disolución se añadieron 90 mg de metóxido de sodio a la temperatura ambiente y luego se agitó durante un día a la temperatura ambiente. La disolución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica, así separada, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se deshidrató, filtró, concentró en vacío y purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título, 200 mg. Rendimiento 58%.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 4,08 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H).

35 **Ejemplo 38: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N,N-dimetilaminometil)oxazolidin-2-ona (Compuesto 40)**

En 5 ml de dimetilformamida se disolvieron 100 mg de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metanosulfoniloximetil-oxazolidin-2-ona preparada en la etapa secundaria del Ejemplo 24. A la disolución se añadieron 30 mg de hidrocloreto de dimetilamina a la temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 30 horas a la temperatura de 60°C. Y después la disolución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica, así separada, se lavó con agua y salmuera. El residuo, preparado al deshidratar, filtrar y concentrar la capa orgánica, se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título, 70 mg. Rendimiento 76%.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 4,27 (m, 3H), 3,94 (dd, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,74 (s, 3H)

45 **Ejemplo 39: Preparación de (S)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-N-metilaminometil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 41)**

En 7 ml de dimetilformamida se disolvieron 200 mg de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metanosulfoniloximetil-oxazolidin-2-ona, preparada en la etapa primaria del Ejemplo 24. A la disolución se añadieron 100 mg de hidrocloreto de metilamina y 240 mg de carbonato de potasio a la temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 30 horas a la temperatura de 80°C. A la disolución se añadió acetato de etilo y luego la capa orgánica, así separada, se lavó con agua y salmuera. El residuo, preparado al deshidratar, filtrar y concentrar la capa orgánica, se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título, 80 mg. Rendimiento 45%.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,85 (dd, 1H), 2,49 (d, 3H)

Ejemplo 40: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 42)

60 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para proporcionar el compuesto del título utilizando BOC-L-alanina en lugar de BOC-glicina.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 1,36 (d, 3H),

5 **Ejemplo 41: Preparación de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 43)**

500 mg del Compuesto 20, preparado en el Ejemplo 11, se disolvieron en agua. La disolución se controló hasta pH 5 con la adición de disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y luego a la capa orgánica se añadió lentamente disolución en éter saturada con ácido clorhídrico. El sólido preparado por el método anterior se filtró y concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título, 200 mg. Rendimiento 46%.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,54 (s ancho, 3H), 8,20 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

15 **Ejemplo 42: Preparación de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 44)**

Con la excepción de utilizar el compuesto 42, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,52 (s ancho, 3H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 1,37 (d, 3H),

Ejemplo 43: Preparación de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 45)

25 Con la excepción de utilizar el compuesto 12, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,48 (s ancho, 3H), 8,18 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,86 (m, 2H)

30 **Ejemplo 44: Preparación de (S)-3-(4-(4-(4-hidroximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida (Compuesto 28)**

35 Con la excepción de utilizar (S)-3-(4-(4-(4-hidroximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil-acetamida como material de partida y 4-(4-hidroximetiltiazol-2-il)-bromobenceno se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 1, para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,24 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,40 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (d, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

40 **Ejemplo 45: (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 46)**

Con la excepción de utilizar BOC-L-prolina en lugar de BOC-glicina, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para preparar el compuesto del título.

45 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,25 (s ancho, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,45 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 3H),

50 **Ejemplo 46: Preparación de hidrocloreto (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 47)**

Con la excepción de utilizar el compuesto 46, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,11 (s ancho, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (m, 3H)

Ejemplo 47: Preparación de hidrocloreto (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 48)

60 Con la excepción de utilizar el compuesto 27, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H),

4,47 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,84 (d, 2H), 2,62 (s, 3H)

Ejemplo 48: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 49)

5 Con la excepción de utilizar el BOC-β-alanina en lugar de BOC-glicina, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,73 (s ancho, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,70 (t, 2H)

10 **Ejemplo 49: Preparación de hidrocloreuro de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 50)**

15 Con la excepción de utilizar el Compuesto 49, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,11 (s ancho, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (t, 2H)

20 **Ejemplo 50: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 51)**

Con la excepción de utilizar el Compuesto 16 y BOC-L-alanina, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para preparar el compuesto del título.

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,39 (s ancho, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d, 3H)

Ejemplo 51: Preparación de hidrocloreuro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 52)

30 Con la excepción de utilizar el Compuesto 51, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,61 (s ancho, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d, 3H)

35 **Ejemplo 52: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 53)**

Con la excepción de utilizar el Compuesto 16 y BOC-L-valina, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para preparar el compuesto del título.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,92 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

45 **Ejemplo 53: Preparación de hidrocloreuro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 54)**

Con la excepción de utilizar el Compuesto 53, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

50 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (s ancho, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Ejemplo 54: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 55)

55 Con la excepción de utilizar el Compuesto 16 y BOC-L-prolina, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,20 (s ancho, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (m, 2H).

60 **Ejemplo 55: Preparación de hidrocloreuro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 56)**

Con la excepción de utilizar el Compuesto 55, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (s ancho, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (m, 2H)

Ejemplo 56: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 57)

Con la excepción de utilizar el Compuesto 16 y BOC-β-alanina, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 10 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,88 (s ancho, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,62 (s, 3H)

Ejemplo 57: Preparación de hidrocloruro de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 58)

Con la excepción de utilizar el Compuesto 57, se realizó el mismo proceso que en el Ejemplo 41 para preparar el compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,08 (s ancho, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,62 (s, 3H)

Ejemplo 58: Preparación de fosfato de mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidin]metilo] (Compuesto 72) y fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidin]metilo (Compuesto 59)

1. La etapa primaria

En 10 ml de un disolvente de mezcla (tetrahidrofurano : cloruro de metileno = 1:1) se disolvió 1 g del Compuesto 10. A la disolución se añadieron 0,6 g de tetrazol y 2,3 g de diisopropilfosfoamida de di-tetrabutilo y se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refrigeró hasta -78°C, se añadieron 0,7 g de ácido metacloroperbenzoico y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar hasta -78°C, a la mezcla de reacción se añadió ácido metacloroperbenzoico (0,7 g). Cuando la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo. La capa orgánica, así separada, se lavó con bisulfato de sodio, bicarbonato de sodio y salmuera, se deshidrató, filtró y concentró en vacío, seguido de purificación con cromatografía en columna para proporcionar, con ello, éster ditetrabutílico del ácido (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo (0,71 g, 71%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,23 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)

El cristal preparado por el método anterior se disolvió en una mezcla de metanol y cloroformo. Y luego a la disolución se añadieron 3,4 ml de metóxido de sodio (disolución en metanol 0,3 M) a la temperatura ambiente y se agitó durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró para preparar el residuo. El residuo se cristalizó y filtró para obtener con ello el compuesto del título (Compuesto 59), 300 mg.

¹H RMN (D₂O) δ 8,27 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 3,90 (m, 4H)

2. La etapa secundaria

En 30 ml de cloruro de metileno se disolvió el compuesto (0,7 g) en la etapa primaria. A la disolución se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético y luego se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío para preparar el residuo. El residuo se cristalizó con etanol y etil-éter para obtener fosfato de mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo] (Compuesto 72), 400 mg.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H)

Ejemplo 59: Preparación de fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo (Compuesto 60)

Utilizando el Compuesto 16, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 58.

5 ^1H RMN (D_2O) δ 8,33 (s, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 3,78 (m, 3H)

Ejemplo 60: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 61)

10 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 1.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,14 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (m, 1H)

Ejemplo 61: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 62)

20 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 10.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,19 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H)

Ejemplo 62: Preparación hidroclicloruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 63)

25 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 43.

30 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,50 (s ancho, 3H), 8,21 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,43 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,86 (m, 2H)

Ejemplo 63: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 64)

35 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 40.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,25 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,42 (dd, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 1,36 (d, 3H)

Ejemplo 64: Preparación de hidroclicloruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 65)

40 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 42.

45 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,53 (s ancho, 3H), 8,24 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,42 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 1,37 (d, 3H)

Ejemplo 65: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 66)

50 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 11.

55 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,25 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,64 (dd, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,14 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,95 (d, 3H)

Ejemplo 66: Preparación de hidroclicloruro de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 67)

60 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 41.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (s ancho, 3H), 8,22 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04

(m, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H)

Ejemplo 67: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético (Compuesto 68)

5 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 48.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,73 (s ancho, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,27 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,70 (t, 2H)

10 **Ejemplo 68: Preparación de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 69)**

15 Utilizando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 49.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,13 (s ancho, 3H), 7,79 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,74 (t, 2H)

20 **Ejemplo 69: Preparación de fosfato de mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidin]metilo] (Compuesto 73) y fosfato disódico de (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidin]metilo (Compuesto 70)**

1.- La etapa primaria

25 Utilizando el compuesto 61, éster ditetrabutílico del ácido (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil-fosfórico se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 58.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)

30 2. La etapa secundaria

Utilizando el compuesto proporcionado en la etapa primaria, 400 mg de fosfato de mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metilo] (Compuesto 73) se preparó de una manera similar al del Ejemplo 58.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H)

El compuesto del título (Compuesto 70) se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 58.

¹H RMN (D₂O) δ 8,29 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,60 (s, 3H), 3,90 (m, 4H)

40 **Ejemplo 70: Preparación de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil-oxazolidin-2-ona (Compuesto 71)**

Utilizando el Compuesto 61, se preparó el compuesto del título de una manera similar a la del Ejemplo 24.

45 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,21 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,86 (m, 3H), 4,44 (s, 3H), 4,31 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H)

Ejemplo Experimental 1: Ensayo de la actividad antibacteriana in vitro

50 Para testar una actividad antibacteriana de los derivados de oxazolidinona, la actividad antibacteriana, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterococci* resistentes a vancomicina (VRE), se representó como la concentración inhibitoria mínima (CIM₅₀, µg/ml) utilizando una dilución en agar descrita en la técnica (*Chemotherapy*, 29(1), 76, (1981)). Zyxov de Pharmacia & Upjohn Inc, correspondiente a la Fórmula 3, se utilizó como testigo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

55

[Tabla 2]

Compuesto	Concentración Inhibitoria Mínima (CIM ₅₀ , µg/ml)		Compuesto	Concentración Inhibitoria Mínima (CIM ₅₀ , µg/ml)	
	MRSA	VRE		MRSA	VRE
Zyvox	2	2	37	0,5	0,5
1	1	0,25	38	0,5	1
2	0,5	0,125	39	1	1
3	0,25	0,25	40	4	8
4	2	2	41	4	8
5	0,5	0,25	42	0,5	0,25
6	NA	NA	43	0,5	0,25
7	0,5	0,5	44	0,5	0,25
8	16	16	45	0,5	0,25
9	0,25	0,125	46	0,5	0,25
10	0,5	0,25	47	0,5	0,25
11	0,5	0,25	48	0,5	1
12	0,5	0,25	49	0,5	0,25
13	0,25	0,25	50	0,5	0,25
14	0,25	0,25	51	0,5	1
15	1	1	52	0,5	1
16	0,5	1	53	0,5	1
17	1	1	54	0,5	1
18	1	2	55	0,5	1
19	32	32	56	0,5	1
20	0,5	0,25	57	0,5	1
21	1	1	58	0,5	1
22	1	1	59	0,5	0,25
23	2	2	60	0,5	1
24	0,5	0,5	61	0,5	0,25
25	0,25	0,125	62	0,5	0,25
26	0,5	0,5	63	0,5	0,25
27	0,5	1	64	0,5	0,25
28	0,5	0,5	65	0,5	0,25
29	0,5	1	66	0,5	0,25
30	0,5	0,5	67	0,5	0,25
31	0,5	0,5	68	0,5	0,25
32	0,5	1	69	0,5	0,25
33	2	2	70	0,5	0,25
34	1	1	71	0,5	0,125
35	1	1	72	32	32
36	0,5	0,5	73	32	32

NA : No determinado
MRSA : *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
VRE : *Enterococci* resistentes a vancomicina

5 Tal como se ilustra en la Tabla 2, los derivados de la presente invención tenían una eficacia suficiente sobre la actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *Enterococci* (VRE), a pesar de utilizar una concentración menor de los derivados que la de Zyvox. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como antibióticos.

10 Ejemplo Experimental 2: Ensayo de solubilidad

Para testar una solubilidad de los derivados de la presente invención, se llevó a cabo un experimento tal como se indica a continuación. Los derivados de la presente invención se añadieron a 200 de agua destilada y luego la disolución se agitó durante 2 minutos. La turbidez de la disolución se vigiló a simple vista.

15 Cuando los derivados no se disolvían por completo, se añadieron 50µl de agua destilada a la disolución, y luego se analizó la turbidez de la disolución de la manera anterior para encontrar un punto de convertir la disolución en transparente.

5 Cuando 2 mg de los derivados se añadieron primero a agua destilada y se disolvieron por completo, de modo que la disolución se volvió transparente, se añadieron 2 mg más de los derivados a la disolución y luego se observó el estado de la disolución. Los derivados de la presente invención se añadieron cinco veces y luego se analizó la solubilidad de la disolución. El ensayo de solubilidad se llevó a cabo tres veces repetidamente en el método anterior y se promediaron los resultados. Las medias se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Compuesto	Solubilidad	Compuesto	Solubilidad
Zyvox	3 mg/ml	51	>50 mg/ml
10	10 µg/ml	52	>50 mg/ml
12	28 mg/ml	53	30,3 mg/ml
16	20 µg/ml	54	2,9 mg/ml
20	4,7 mg/ml	55	7,2 mg/ml
27	>50 mg/ml	56	>50 mg/ml
42	>50 mg/ml	57	>50 mg/ml
43	4,2 mg/ml	58	5,5 mg/ml
44	>50 mg/ml	59	>50 mg/ml
45	12 mg/ml	60	>50 mg/ml
46	<1,63 mg/ml	62	28 mg/ml
47	2 mg/ml	64	>50 mg/ml
48	>50 mg/ml	66	4,7 mg/ml
49	2,6 mg/ml	68	2,6 mg/ml
50	20,4 mg/ml	70	>50 mg/ml

10 Tal como se muestra en la Tabla 3, la solubilidad del compuesto 42 (>50 mg/ml) que se transforma en profármaco de los derivados se potenció en comparación con la de Zyvox (3 mg/ml) y el Compuesto 10 (10 µg/ml).

15 Por consiguiente, cuando los derivados de la presente invención se formularon para administración por vía oral, se puede potenciar la absorción de los derivados. Cuando los derivados se formularon en forma de inyección, se pueden obtener diversas formaciones de los derivados.

Ejemplo Experimental 3: Test de la toxicidad aguda mediante administración por vía oral de los derivados a ratones

20 Para testar la toxicidad aguda de los compuestos de la presente invención, se llevó a cabo el siguiente experimento.

25 Una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa al 1% y 200 mg de uno seleccionado del grupo que consiste en los Compuestos 10, 12, 16, 17, 20, 22, 24 y 27 se administró a 5 ratones ICR (machos de 5 semanas de edad, 20 g ± 2 g de peso). Y luego se observó la letalidad durante 2 semanas, el peso, los síntomas, etc. para determinar la dosis letal mínima (DLM, mg/kg). Como testigo se utilizó Zyvox de Pharmacia & Upjohn Inc. Los resultados se representan en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Compuesto	Dosis letal mínima (DLM, mg/kg)
Zyvox	>1000
10	>1000
12	>1000
16	>1000
17	>1000
20	>1000
22	>1000
24	>1000
27	>1000

30 La observación de la supervivencia, el cambio de peso, los test en la sangre y el síndrome de toxicidad, etc. demostró que la administración de la composición de la presente invención no tiene efectos tóxicos.

35 Los compuestos de la presente invención tienen una excelente eficacia sobre la actividad antibacteriana sin toxicidad alguna presente de acuerdo con la Tabla 4.

Ejemplo de Formulación: Preparación de composiciones farmacéuticas

	1. Preparación en forma de polvo	
5	Derivado de oxazolidinona	2 g
	Lactosa	1 g

Los materiales anteriores se mezclaron y luego la mezcla se introdujo en un envase cerrado para preparar un polvo.

	2. Preparación en forma de comprimido	
10	Derivado de oxazolidinona	500 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Lactosa	100 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

15 Los materiales anteriores se mezclaron y luego la mezcla se transformó en comprimidos por el método conocido para preparar un comprimido.

	3. Preparación de cápsulas	
20	Derivado de oxazolidinona	500 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Lactosa	100 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

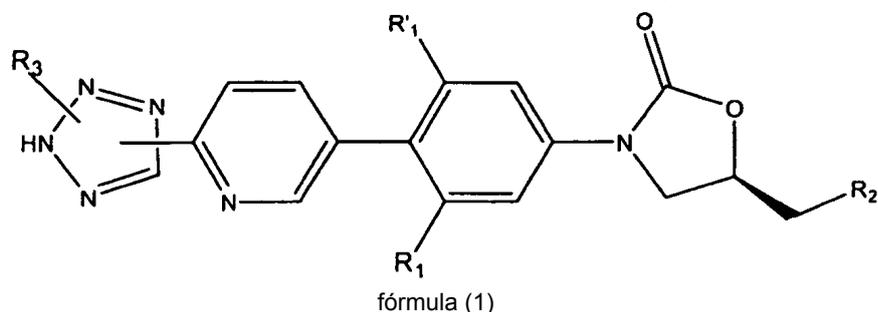
25 Los materiales anteriores se mezclaron y la mezcla se llenó en cápsulas de gelatina por el método conocido para preparar una cápsula.

	4. Preparación de una inyección	
30	Derivado de oxazolidinona	500 mg
	Tampón citrato	mantener un pH de 3,5
	Dextrosa	isotonicidad

35 El derivado de oxazolidinona, sal de citrato de sodio, ácido cítrico y dextrosa se incorporaron en un vial de 20 ml, se esterilizaron para la inyección y luego se cerraron utilizando un tapón de aluminio. La mezcla se disolvió en agua destilada para inyección y luego se diluyó en disolución de agua destilada, con un volumen apropiado para inyección.

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de oxazolidinona de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde

R_1 y R_1' son independientemente hidrógeno o flúor;

R_2 es $-NR_5R_6$, $-OR_7$, flúor, alquilfosfato, monofosfato o una sal fosfato;

10 R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

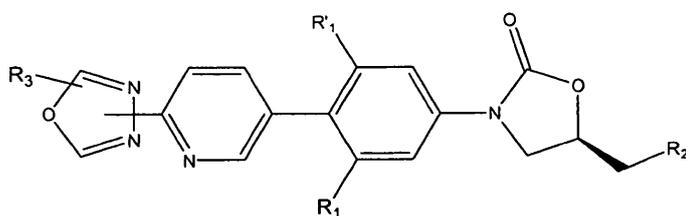
R_7 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o aminoácido acilado, en donde el aminoácido es alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β -alanina o valina;

Het es oxadiazolilo;

15 R_3 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} que no está sustituido o está sustituido con ciano, $-(CH_2)_m-OR_7$ o cetona; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, que es



20

3.- El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R_1 es hidrógeno y R_1' es flúor.

4.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_2 es $-OH$.

25

5.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R_2 es $-OR_7$ y R_7 es el aminoácido acilado.

6.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilfosfato, monofosfato y una sal metálica de fosfato.

30

7.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R_3 es metilo.

8.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se forma con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicónico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico y ácido aspártico.

35

9.- El compuesto de la reivindicación 8, en donde el ácido es ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

40

10.- El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo consistente en

Compuesto 16) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona,

Compuesto 27) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,

45

Compuesto 39) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidroximetil-

oxazolidin-2-ona,

Compuesto 48) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-gliciloximetil-oxazolidin-2-ona,

Compuesto 51) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,

Compuesto 52) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,

Compuesto 53) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,

Compuesto 54) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valiloxi)metil-oxazolidin-2-ona,

Compuesto 55) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,

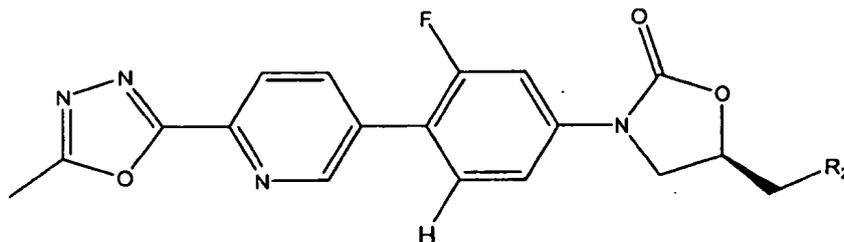
Compuesto 56) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-proliniloxi)metil-oxazolidin-2-ona,

Compuesto 57) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona-ácido trifluoroacético,

Compuesto 58) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alaniloxi)metil-oxazolidin-2-ona, y

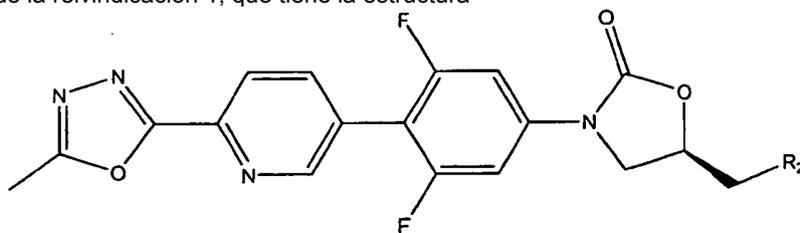
Compuesto 60) fosfato disódico de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-(oxazolidinil]metilo.

11.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



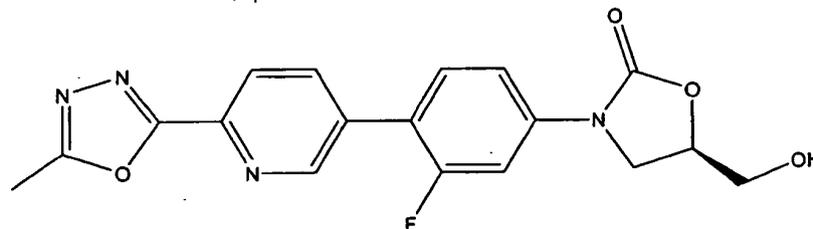
en donde R₂ es hidroxilo, un alquifosfato, un monofosfato o una sal fosfato.

12.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura

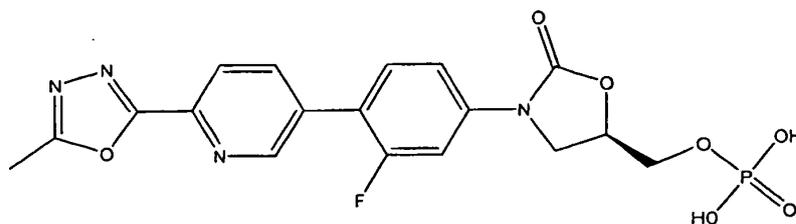


en donde R₂ es hidroxilo, un alquifosfato, un monofosfato o una sal fosfato.

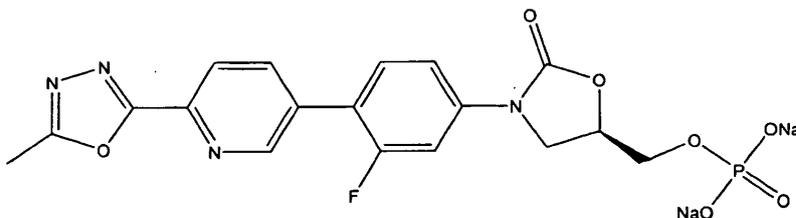
13.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



14.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



15.- El compuesto de la reivindicación 1, que es



5

16.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17.- El compuesto o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

10

18.- Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la preparación de una composición para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

19.- El uso de la reivindicación 18, en donde la infección bacteriana resulta de una bacteria Gram-positiva.

15

20.- El uso de la reivindicación 19, en donde la bacteria Gram-positiva se selecciona del grupo consistente en *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Mycobacterium*.

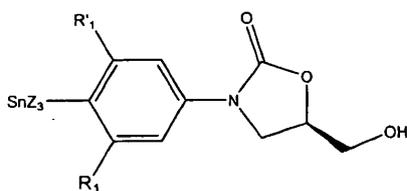
21.- El uso de la reivindicación 20, en donde la bacteria se selecciona del grupo consistente en *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*.

20

22.- Un método para preparar el derivado de oxazolidinona de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

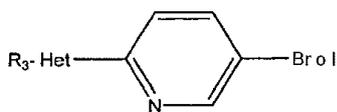
25



fórmula (IV)

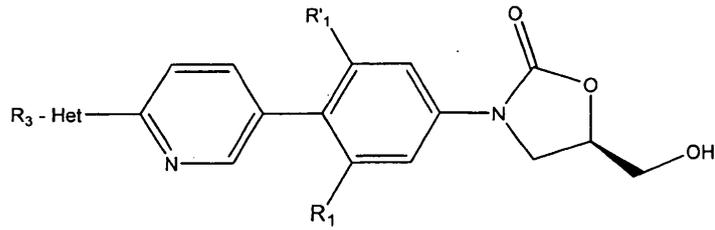
en donde Z es alquilo C₁₋₄, con un compuesto de fórmula (VI):

30



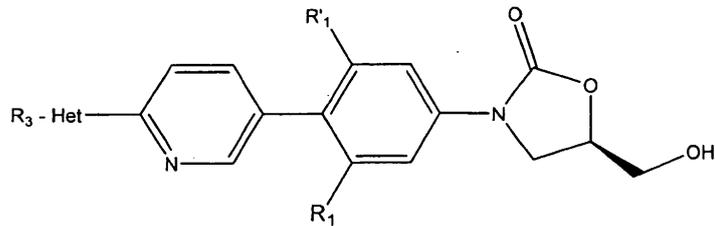
(fórmula VI)

para dar un compuesto de fórmula (V):



fórmula (V).

- 5 23.- El método de la reivindicación 22, que comprende, además,
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un aminoácido o fosfato bajo condiciones seleccionadas para dar un compuesto de fórmula (I).
- 10 24.- El método de la reivindicación 23, que comprende, además,
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un ácido para formar una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 25.- El método de la reivindicación 24, que comprende, además,
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V), en que R₂ es un fosfato, con una sal metálica para dar un compuesto de fórmula (V), en que R₂ es una sal metálica del fosfato.
- 20 26.- Un método para producir el compuesto de la reivindicación 1, que comprende fosforilar el compuesto de fórmula (V)



fórmula (V)

- 25 bajo condiciones para dar el compuesto de la reivindicación 1.