

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 292**

51 Int. Cl.:
C07D 413/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04776193 .7**
96 Fecha de presentación: **02.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1656370**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos de biarilo y métodos de obtención y uso de los mismos**

30 Prioridad:
03.06.2003 US 475430 P
03.06.2003 US 475453 P
29.07.2003 US 490855 P
15.12.2003 US 529731 P
19.12.2003 US 531584 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2012

73 Titular/es:
RIB-X PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
300 GEORGE STREET, COMMERCE SUITE 301
NEW HAVEN, CONNECTICUT 06511, US

72 Inventor/es:
ZHOU, JIACHENG;
BHATTACHARJEE, ASHOKE;
CHEN, SHILI;
CHEN, YI;
FARMER, JAY J.;
GOLDBERG, JOEL A.;
HANSELMANN, ROGER;
LOU, RONGLIANG;
ORBIN, ALIA;
OYELERE, ADEGBOYEGA K.;
SALVINO, JOSEPH M.;
SPRINGER, DANE M.;
TRAN, JENNIFER;
WANG, DEPING y
WU, YUSHENG

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2012

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 393 292 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos de biarilo y métodos de obtención y uso de los mismos.

Campo de la invención

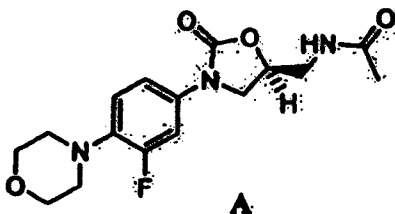
- 5 La presente invención se refiere, en general, a un agente antiinfeccioso, antiproliferativo, antiinflamatorio, y procinético. Más particularmente, la invención se refiere a un compuesto heterocíclico de biarilo, que comprende un resto de biarilo y un resto heterocíclico, que es útil como agente terapéutico.

Antecedentes

- 10 Desde el descubrimiento de la penicilina en la década de 1920 y de la estreptomycin en la década de 1940 se han descubierto o diseñado específicamente muchos compuestos nuevos para usar como agentes antibióticos. Antes se pensaba que las enfermedades infecciosas podían controlarse completamente o erradicarse con el uso de dichos agentes terapéuticos. No obstante, estas creencias se han visto revolucionadas por el hecho de que las cepas de células o microorganismos resistentes a los agentes terapéuticos eficaces actualmente siguen evolucionando. De hecho, caso todos los agentes antibióticos desarrollados para uso clínico se han encontrado, en última instancia, con problemas con la aparición de bacterias resistentes. Por ejemplo, se han desarrollado cepas resistentes de bacterias grampositivas tales como estafilococos resistentes a metilicina, estreptococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina, que pueden producir resultados graves e incluso mortales para pacientes infectados con dichas bacterias resistentes. Se han desarrollado bacterias que son resistentes a los antibióticos macrólidos, es decir antibióticos basados en un anillo de lactona de 14 a 16 miembros. Asimismo, se han identificado cepas resistentes de bacterias gramnegativas tales como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Véase, por ejemplo, F.D. Lowry, "Antimicrobial Resistance: The Example of Staphylococcus aureus," J. Clin. Invest., 2003, 111(9), 1265-1273; y Gold, H.S. y Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance," N. Engl. J. Med., 1996, 335, 1445-53.

- 20 El problema de la resistencia no se limita al área de agentes antiinfecciosos porque también se ha encontrado resistencia con agentes antiproliferativos usados en la quimioterapia del cáncer. Por tanto, existe la necesidad de nuevos agentes antiinfecciosos y antiproliferativos que sean tanto eficaces contra bacterias resistentes como contra cepas resistentes de células cancerosas.

- 25 En el área de los antibióticos, a pesar del problema de la creciente resistencia a antibióticos, no se han desarrollado nuevas clases principales de antibióticos para uso clínico, ya que la aprobación en Estados Unidos en 2000 del antibiótico que contiene el anillo de oxazolidinona, N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil acetamida, que es una linezolida conocida y se comercializa como la marca Zyvox® (véase el compuesto A). Véase, R.C. Moellering, Jr., "Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial," Annals of Internal Medicine, 2003, 138(2), 135-142.

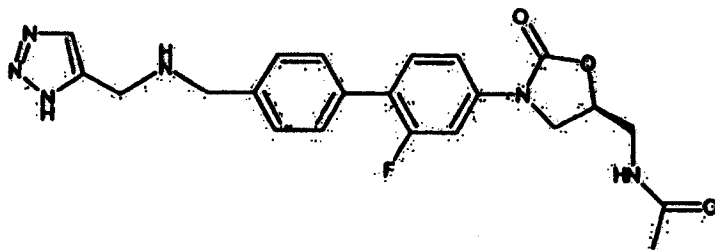


- 35 La linezolida se ha aprobado para usar como agente antibacteriano activo contra organismos grampositivos. Por desgracia, ya se han notificado cepas de organismos resistentes a linezolida. Véase, Tsiodras y col., Lancet, 2001, 358, 207; Gonzales y col., Lancet, 2001, 357, 1179; Zurenko y col., Proceedings Of The 39th Annual Interscience Conference On Antibacterial Agents And Chemotherapy (ICAAC); San Francisco, CA, EE.UU., (26-29 de septiembre de 1999). Dado que la linezolida es un agente antimicrobiano clínicamente eficaz y comercialmente significativo, los investigadores han estado trabajando para desarrollar otros derivados eficaces de la linezolida.

- 40 A pesar de lo anterior existe una necesidad constante de nuevos agentes antiinfecciosos y antiproliferativos. Además, dado que muchos agentes antiinfecciosos y antiproliferativos tienen utilidad como agentes antiinflamatorios y agentes procinéticos, también existe una necesidad constante de nuevos compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y procinéticos.

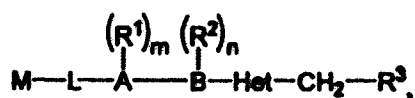
Compendio de la invención

- 45 La invención proporciona un compuesto útil como agente antiinfeccioso y/o antiproliferativo, por ejemplo un agente quimioterapéutico, un agente antimicrobiano, un agente antibacteriano, agente antifúngico, agente antiparasitario, agente antiviral, agente antiinflamatorio y/o agente procinético (modulador gastrointestinal). El compuesto tiene la fórmula:

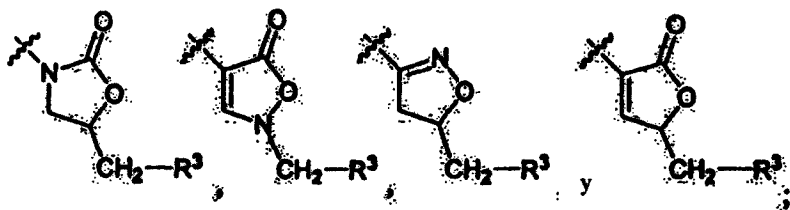


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En la presente memoria también se describe, a efectos informativos únicamente, una familia de compuestos útiles como agentes antiinfecciosos y/o antiproliferativos, por ejemplo agentes quimioterapéuticos, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antiparasitarios, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios y/o agentes procinéticos (moduladores gastrointestinales). Los compuestos tienen la fórmula:

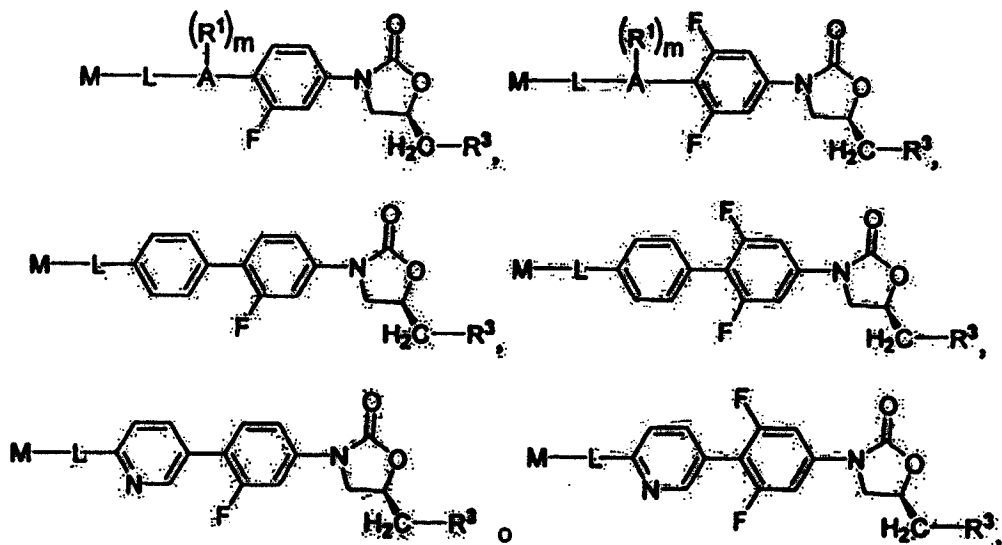


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que Het-CH₂-R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:



- 15 A y B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; M-L se selecciona entre el grupo que consiste en M-X, M-L¹, M-L¹-X, M-X-L², M-L¹-X-L², M-X-L¹-X-L², M-L¹-X-L²-X, M-X-X-, M-L¹-X-X-, M-X-X-L² y M-L¹-X-X-L²; M es un carbociclo C₃₋₁₄, opcionalmente sustituido, saturado, insaturado o aromático, o un heterociclo, opcionalmente sustituido, saturado, insaturado o aromático 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y las variables L¹, L², M, R¹, R², R³, X, m y n se seleccionan entre los grupos respectivos de restos químicos o números enteros definidos más adelante en la descripción detallada.

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen aquellos que tienen la fórmula:



en la que las variables A, L, M, R¹, R³ y m se seleccionan entre los grupos respectivos de restos químico o números enteros definidos más adelante en la descripción detallada.

- Además, la invención proporciona procedimientos de sintetizar el compuesto de la invención. Tras la síntesis, se puede formular una cantidad eficaz del compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración a un mamífero para usar como agente anticanceroso, antimicrobiano, antibiótico, antifúngico, antiparasitario o antiviral, o para tratar una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o un trastorno de la motilidad gastrointestinal. El compuesto o formulación se puede administrar por las vías, por ejemplo, oral, parenteral o tópica, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto al mamífero.

- Estos y otros aspectos y realizaciones de la invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

- La presente invención proporciona un compuesto que se puede usar como agente antiproliferativo y/o antiinfeccioso. El compuesto se puede usar sin limitaciones como, por ejemplo, agente anticanceroso, antimicrobiano, antibacteriano, antifúngico, antiparasitario y/o antiviral. Además, la presente invención describe una familia de compuestos que se pueden usar sin limitaciones como agentes antiinflamatorios, por ejemplo para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatoria y/o como agentes procinéticos, por ejemplo para usar en el tratamiento de trastornos de la motilidad gastrointestinal, tal como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesia (diabética y posquirúrgica), síndrome del intestino irritable y estreñimiento.

1. Definiciones

- El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es cetó (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo están reemplazados. Los sustituyentes cetó no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en la presente memoria, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente invención. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

- Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos descritos en la presente memoria que contiene un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica como preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención, y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o forma isomérica. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios preparados en los mismos se considera que son parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos reivindicados también se consideran parte de la presente invención.

- Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R¹, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R¹, y R¹ en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R¹. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero únicamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

- Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dichos sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente está enlazado al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

- El compuesto de la presente invención que contiene nitrógenos puede convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados, cuando esté permitido por la valencia y la estructura, incluyen tanto el compuesto mostrado como su

derivado N-óxido (que puede designarse como $N \rightarrow O$ o N^+-O^-). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención pueden convertirse en compuestos N-hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos N-hidroxi por oxidación de la amina precursora mediante un agente de oxidación, tal como MCPBA. También se considera que todos los compuestos que contiene nitrógeno mostrados y reivindicados, cuando esté permitido por la valencia y la estructura, cubren tanto el compuesto que se muestra como sus derivados N-hidroxi (es decir, N-OH) y N-alcoxi (es decir, N-OR, en el que R es alquilo C_{1-6} , alquenilo, alquinilo, carbociclo C_{3-14} o heterociclo de 3-14 miembros sustituidos o sin sustituir).

Cuando un átomo o resto químico está seguido de un intervalo numérico en subíndice (por ejemplo, C_{1-6}), la invención pretende abarcar cada número dentro del intervalo, así como todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " pretende incluir grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Como se usa en la presente memoria, "alquenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que aparecen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, alquenilo C_{2-6} pretende incluir grupos alquenilo C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo.

Como se usa en la presente memoria, "alquinilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que aparecen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, alquinilo C_{2-6} pretende incluir grupos alquinilo C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo y propinilo.

Como se usa en la presente memoria, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente, pequeña, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Como se usa en la presente memoria, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tiene el número especificado de carbonos, pudiendo ser cualquiera de los mismos saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo un carbociclo C_{3-14} pretende indicar un anillo mono, bi o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. También se incluyen anillos puenteados en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano y [2,2,2]bicyclooctano. Un anillo puentado aparece cuando uno o más átomos de carbono unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son de uno o dos átomos de carbono. Debe observarse que siempre se convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puentado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclo" o "heterocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, estable que es saturado, insaturado o aromático y comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo, por ejemplo, 1 ó 1-2 ó 1-3 ó 1-4 ó 1-5 ó 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo bicíclico o tricíclico puede tener uno o más heteroátomos localizados en un anillo, o los heteroátomos pueden estar localizados en más de un anillo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en el que $p = 1$ ó 2). Cuando un átomo de nitrógeno se incluye en anillo, éste es N o NH, dependiendo de si está unido o no a un doble enlace en el anillo (es decir, un hidrógeno está presente si se necesita mantener la tri-valencia del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, cuando R es H u otro sustituyente, según se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en un carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. También se incluyen anillos puentados en la definición de heterociclo. Un anillo puentado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo nitrógeno que contiene carbono. Debe indicarse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puentado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos espiro y anillo condensados.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "heterociclo aromático" o el término "heteroarilo" pretende indicar un anillo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, estable, de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heterocíclico aromático, bicíclico, de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros que consta de átomos de carbono y uno o más de heteroátomos, por ejemplo, 1 ó 1-2 ó 1-3 ó 1-4 ó 1-5 ó 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos bicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, únicamente uno de los dos anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden serlo ambos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar condensado o puenteado como se ha definido anteriormente para heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otros sustituyente, según se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p = 1 ó 2). Debe indicarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isotinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, flatazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Como se usa en la presente memoria, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, coherentes con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados, en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas, sales alcali u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicólico arsanílico, hexil resorcinico, bramhídrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contenga un resto ácido o básico por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Mack Publishing Company, 1990).

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" quiere decir el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto a sufrir el estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir producir la regresión del estado de enfermedad.

Como se usa en la presente memoria, un "mamífero" se refiere a pacientes humanos y no humanos.

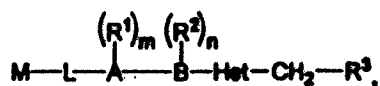
Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, o una combinación de compuestos, de la presente invención eficaz cuando se administra sola o en combinación como agente antiproliferativo y/o antiinfeccioso. La combinación de compuestos es, preferentemente, una combinación sinérgica. La sinergia, como se ha descrito en, por ejemplo, Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra con mayor claridad a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antiproliferativo y/o antiinfeccioso, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Todos los porcentajes y proporciones usados en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, son en peso.

A lo largo de la descripción, cuando se describen composiciones como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también comprenden esencialmente, o comprenden, los componentes enumerados. De forma análoga, cuando se describen procesos como que tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas u orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes, siempre y cuando la invención permanezca funcional. Además, dos o más etapas o acciones pueden realizarse de forma simultánea.

2. Compuestos descritos en la presente memoria

El compuesto de la invención está de acuerdo con la reivindicación 1. A continuación, se describen compuestos adicionales en la presente memoria. En un aspecto, los compuestos descritos tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que:

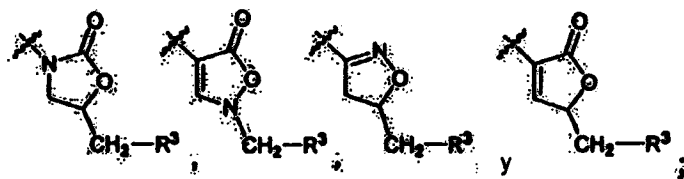
A se selecciona entre el grupo que consiste en:

fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo;

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo;

Het-CH₂-R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:



M se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, y b) heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre,

en el que a) o b) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵;

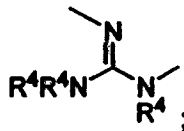
M-L se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) M-X, b) M-L¹, c) M-L¹-X, d) M-X-L², e) M-L¹-X-L², f) M-X-L¹-X-L², g) M-L¹-X-L²-X, h) M-X-X-, i) M-L¹-X-X-, j) M-X-X-L², y k) M-L¹-X-X-L², en los que

X, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

a) -O-, b) -NR⁴-, c) -N(O)-, d) -N(OR⁴)-, e) -S(O)_p-, f) -SO₂NR⁴-, g) -NR⁴SO₂-, h) -NR⁴-N=, i) =N-NR⁴-, j) -O-N=, k) =N-

O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR⁴-NR⁴-, o) -NR⁴C(O)O-, p) -OC(O)NR⁴-, q) -NR⁴C(O)NR⁴-, r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-, y s)



L¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) alquilo C₁₋₄, a) alquenilo C₂₋₆ y c) alquinilo C₂₋₆,

5 en los que cualquiera de a) - c) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵; y

L² se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) alquilo C₁₋₆, a) alquenilo C₂₋₆ y c) alquinilo C₂₋₆,

en los que cualquiera de a) - c) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵;

R¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

10 a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) -NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) NR⁴C(O)OR⁴, q) NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) -NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) -NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, aa) -S(O)_pR⁴, bb) -SO₂NR⁴R⁴ y cc) R⁴;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

15 a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF₃, f) -OR⁴, g) -CN, h) NO₂, i) -NR⁴R⁴, j) -C(O)R⁴, k) -C(O)OR⁴, l) -OC(O)R⁴, m) -C(O)NR⁴R⁴, n) -NR⁴C(O)R⁴, o) -OC(O)NR⁴R⁴, p) -NR⁴C(O)OR⁴, q) NR⁴C(O)NR⁴R⁴, r) -C(S)R⁴, s) -C(S)OR⁴, t) -OC(S)R⁴, u) -C(S)NR⁴R⁴, v) NR⁴C(S)R⁴, w) -OC(S)NR⁴R⁴, x) NR⁴C(S)OR⁴, y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, aa) -S(O)_pR⁴, bb) -SO₂NR⁴R⁴ y cc) R⁴;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 a) -OR⁴, b) NR⁴R⁴, c) -C(O)R⁴, d) -C(O)OR⁴, e) -OC(O)R⁴, f) -C(O)NR⁴R⁴, g) -NR⁴C(O)R⁴, h) -OC(O)NR⁴R⁴, i) -NR⁴C(O)OR⁴, j) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, k) -C(S)R⁴, l) -C(S)OR⁴, m) -OC(S)R⁴, n) -C(S)NR⁴R⁴, o) NR⁴C(S)R⁴, p) -OC(S)NR⁴R⁴, q) -NR⁴(S)OR⁴, r) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴, s) NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴, t) -S(O)_pR⁴, u) -SO₂NR⁴R⁴ y v) R⁴;

R⁴, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

25 a) H, b) alquilo C₁₋₆, c) alquenilo C₂₋₆, d) alquinilo C₂₋₆, e) carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, f) heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno and azufre, g) -C(O)-alquilo C₁₋₆, h) -C(O)-alquenilo C₂₋₆, i) -C(O)-alquinilo C₂₋₆, j) -C(O)-carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, k) -C(O)-heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, l) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, m) -C(O)O-alquenilo C₂₋₆, n) -C(O)O-alquinilo C₂₋₆, o) -C(O)O-carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, y p) -C(O)O-heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en los que cualquiera de b) -p) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

35 a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR⁶, h) NOR⁶, i) =N-NR⁶R⁶, j) -CF₃, k) -OR⁶, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁶R⁶, o) -C(O)R⁶, p) -C(O)OR⁶, q) -OC(O)R⁶, r) -C(O)NR⁶R⁶, s) NR⁶C(O)R⁶, t) -OC(O)NR⁶R⁶, u) -NR⁶C(O)OR⁶, v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, w) -C(S)R⁶, x) -C(S)OR⁶, y) -OC(S)R⁶, z) -C(S)NR⁶R⁶, aa) -NR⁶C(S)R⁶, bb) -OC(S)NR⁶R⁶, cc) -NR⁶C(S)OR⁶, dd) NR⁶C(S)NR⁶R⁶, ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶, ff) -S(O)_pR⁶, gg) -SO₂NR⁶R⁶, y hh) R⁶;

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

40 a) H, b) alquilo C₁₋₆, c) alquenilo C₂₋₆, d) alquinilo C₂₋₆, e) carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, f) heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, g) -C(O)-alquilo C₁₋₆, h) -C(O)-alquenilo C₂₋₆, i) -C(O)-alquinilo C₂₋₆, j) -C(O)-carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, k) -C(O)-heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, l) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, m) -C(O)O-alquenilo C₂₋₆, n) -C(O)O-alquinilo C₂₋₆,

6, o) -C(O)O-carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, y p) -C(O)O-heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en los que cualquiera de b) - p) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁷;

5 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O f) =S, g) =NR⁸, h) NOR⁸, i) N-NR⁸R⁸, j) -CF₃, k) -OR⁸, l) -CN, m) -NO₂, n) -NR⁸R⁸, o) -C(O)R⁸, p) -C(O)OR⁸, q) -OC(O)R⁸, r) -C(O)NR⁸R⁸, s) -NR⁸C(O)R⁸, t) -OC(O)NR⁸R⁸, u) -NR⁸C(O)OR⁸, v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, w) -C(S)R⁸, x) -C(S)OR⁸, y) -OC(S)R⁸, z) -C(S)NR⁸R⁸, aa) -NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) alquilo C₁₋₆, ii) alquenilo C₂₋₆, jj) alquinilo C₂₋₆, kk) carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, y ll) heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en los que cualquiera de hh) -ll) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en R⁸, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OR⁸, -SR⁸, -CN, -NO₂, -NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸(O)R⁸, -OC(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -OC(S)R⁸, -C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)R⁸, -OC(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(S)OR⁸, -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, -SO₂NR⁸R⁸ y -S(O)_pR⁸;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

a) H, b) alquilo C₁₋₆, c) alquenilo C₂₋₆, d) alquinilo C₂₋₆, e) carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, f) heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, g) -C(O)-alquilo C₁₋₆, h) -C(O)-alquenilo C₂₋₆, i) -C(O)-alquinilo C₂₋₆, j) -C(O)-carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, k) -C(O)-heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, l) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, m) -C(O)O-alquenilo C₂₋₆, n) -C(O)O-C₂₋₆ alquinilo, o) -C(O)O-carbociclo C₃₋₁₄ saturado, insaturado o aromático, y p) -C(O)O-heterociclo de 3-14 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de b) - p) está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -SH, -SCH₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, NHC(O)CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂ y -S(O)_pCH₃;

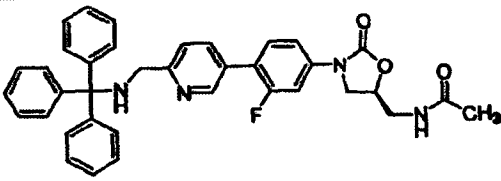
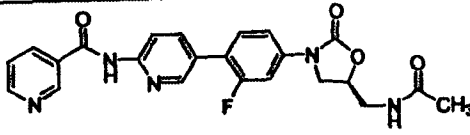
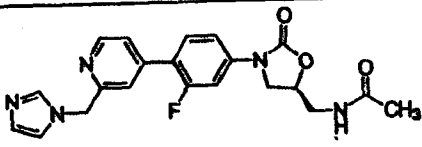
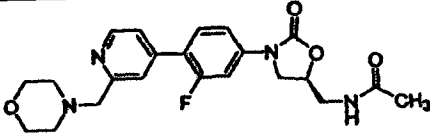
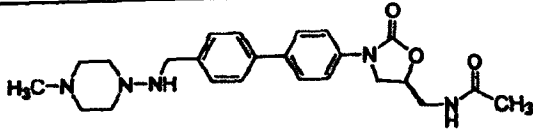
30 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

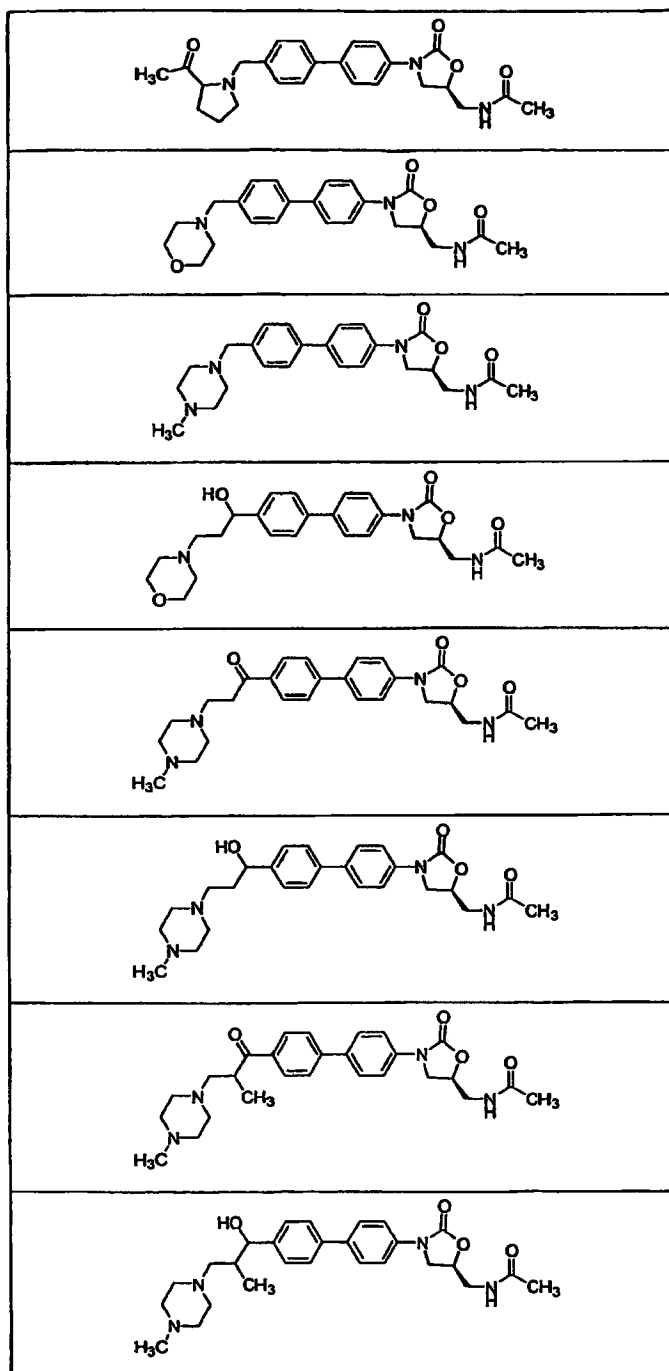
n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

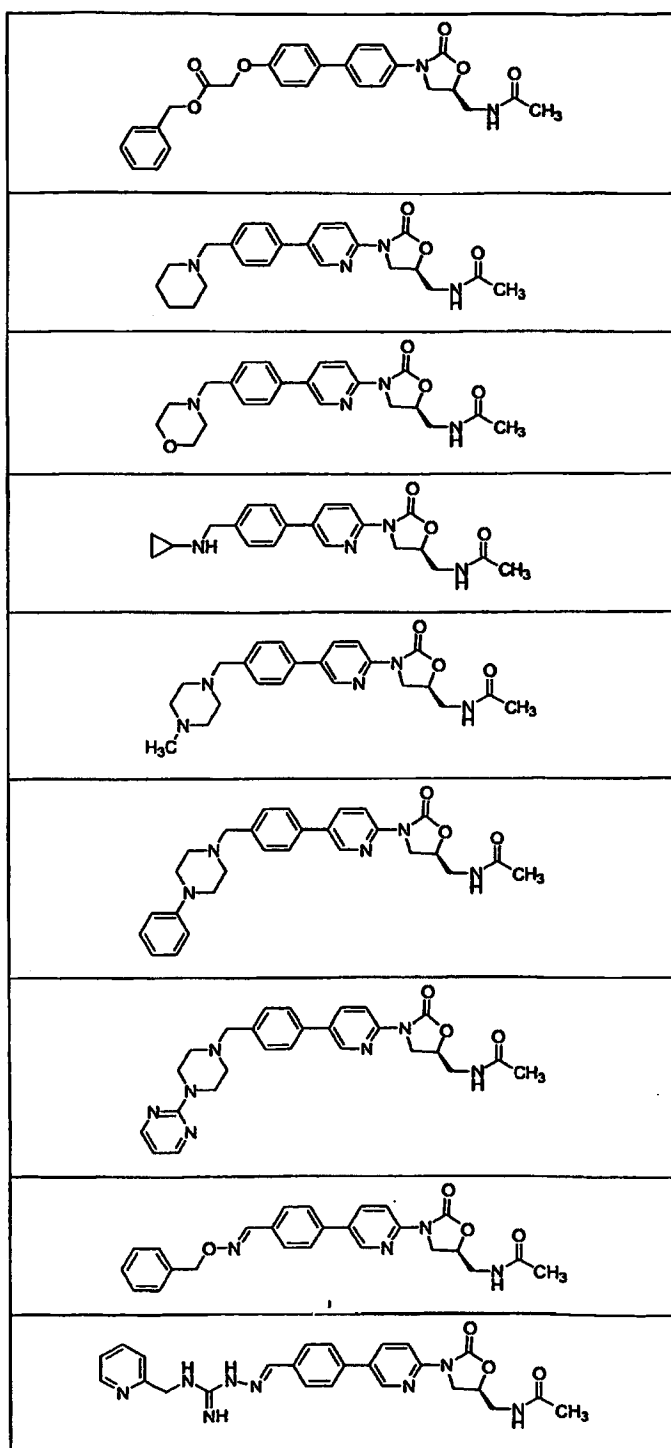
p, en cada caso, es independientemente 0, 1 ó 2,

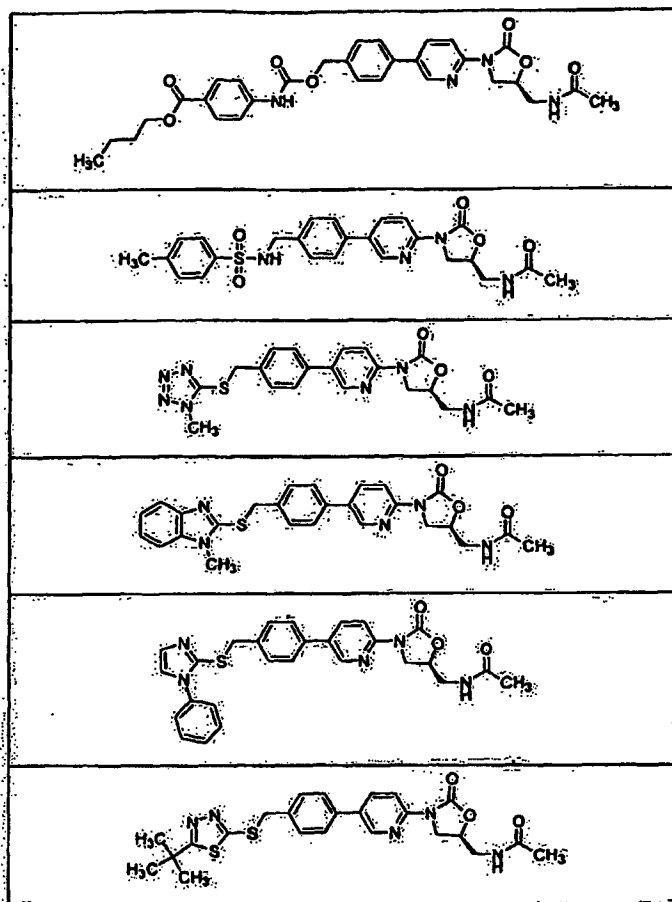
y en el que el compuesto no tiene la fórmula correspondiente a cualquiera de las estructuras enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1

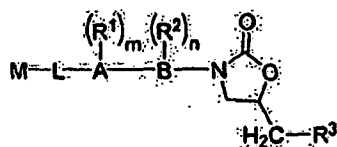










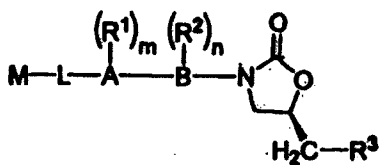


Los compuestos particulares descritos incluyen compuestos que tienen la fórmula:



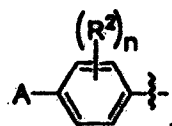
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que A, B, L, M, R¹, R², R³, m y n se han definido anteriormente.

Teniendo otros compuestos descritos la fórmula:

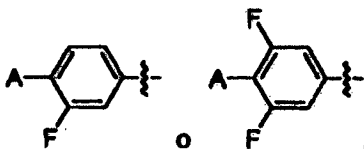


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que A, B, L, M, R¹, R², R³, m y n se definen como se ha descrito anteriormente.
- Los compuestos particulares incluyen, incluyen aquellos en los que A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo; B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo; m es 0, 1 ó 2; y n es 0, 1 ó 2.

En algunos compuestos, A-B es:

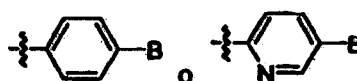


en la que A, R² y n se definen como se ha descrito anteriormente. En compuestos particulares, A-B es:



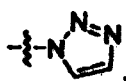
en las que A se define como se ha descrito anteriormente.

5 En diversos compuestos, A-B es:



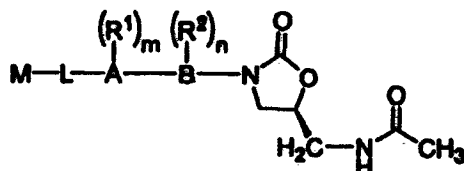
en las que B define como se ha descrito anteriormente.

En algunos compuestos, R³ es NHC(O)R⁴. Los compuestos particulares incluyen aquellos en los que R⁴ es -CH₃. En otras realizaciones, R³ es:



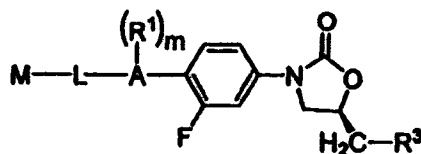
10

Los compuestos particulares descritos incluyen compuestos que tienen la fórmula:



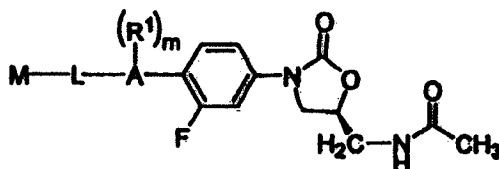
o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en los que A, B, L, M, R¹, R², m y n se definen como se ha descrito anteriormente.

15 Otros compuestos descritos tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que A, L, M, R¹, R³ y m se definen como se ha descrito anteriormente.

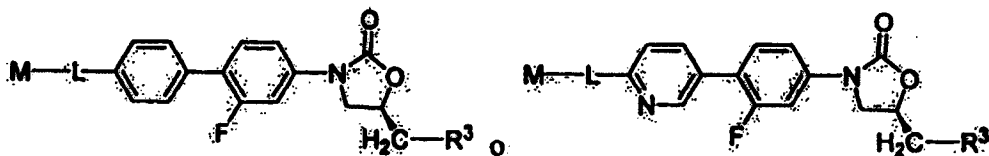
Otros compuestos descritos más tienen la fórmula:



20

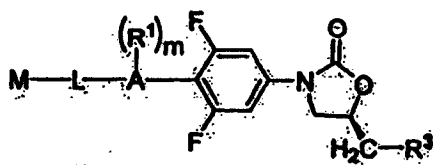
o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que A, L, M, R¹ y m se definen como se ha descrito anteriormente.

Algunos compuestos descritos tienen la fórmula:



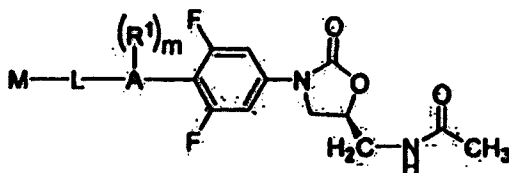
o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en las que L, M, y R^3 se definen como se ha descrito anteriormente. Los compuestos particulares incluyen aquellos en los que R^3 es NHC(O)CH_3 .

5 Otros compuestos descritos tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que A, L, M, R^1 , R^3 y m se definen como se ha descrito anteriormente.

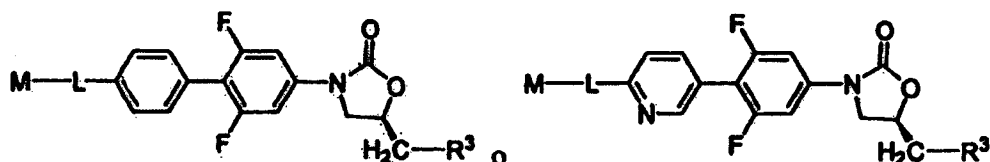
Otros compuestos descritos más tienen la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que A, L, M, R^1 y m se definen como se ha descrito anteriormente.

Algunos compuestos descritos tienen la fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que L, M y R^3 se definen como se ha descrito anteriormente. Los compuestos particulares incluyen aquellos en los que R^3 es -NHC(O)CH_3 .

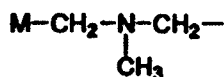
En algunos compuestos, M-L es M-L^1 y L^1 es alquilo C_{1-6} . En compuestos particulares, M-L^1 es M-CH_2 .

En otros compuestos, M-L es $\text{M-L}^1\text{-X-L}^2$ y X es -NR^4 . En compuestos particulares, X es NH- , -N(O)- o $\text{-N(OR}^4\text{)-}$, donde R^4 es H o alquilo C_{1-6} . Otros compuestos incluyen aquellos en los que X es



20

En ciertos compuestos, L^1 es alquilo C_{1-6} y L^2 es alquilo C_{1-6} . En algunos compuestos, L^1 es -CH_2 - y L^2 es -CH_2 -. Los ejemplos particulares de los compuestos incluyen aquellos en los que M-L es $\text{M-CH}_2\text{-NH-CH}_2$ - o



25 En otros compuestos más, M-L es $\text{M-S-L}^1\text{-NR}^4$ - L^2 , donde L^1 es alquilo C_{1-6} y L^2 es alquilo C_{1-6} . En compuestos particulares, M-L es $\text{M-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$ -.

En compuestos particulares, M se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) fenilo, b) piridilo, c) pirazinilo, d) pirimidinilo, e) piridazinilo, f) oxiranilo, g) aziridinilo, h) furanilo, i) tiofenilo, j) pirrolilo, k) oxazolilo, l) isoxazolilo, m) imidazolilo, n) pirazolilo, o) isotiazolilo, p) tiazolilo, q) triazolilo, r) tetrazolilo, s) indolilo, t) purinilo, u) benzofuranilo, v) benzoxazolilo, w) benzoisoxazolilo, x) quinolinilo, y) isoquinolinilo, z) quinoxalinilo, aa) quinazolinilo, bb) cinnolinilo, cc) ciclopropilo, dd) ciclobutilo, ee) ciclopentilo, ff) ciclohexilo, gg) cicloheptilo, hh) oxetanilo, ii) tetrahidrofuranilo, jj) tetrahidropiranilo, kk) azetidino, ll) pirrolidinilo, mm) piperidinilo, nn) tietanilo, oo) tetrahidrotiofenilo, pp) tetrahidrotiopiranilo, qq) piperazinilo, rr) quinuclidinilo, ss) 1-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, tt) morfolinilo, uu) tiomorfolinilo, vv) tiooxomorfolinilo, ww) tiodioxomorfolinilo y xx) benzotiofenilo
- 5 en los que cualquiera de a) - xx) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵. En compuestos particulares, M es 4-isoxazolilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, 3H-[1,2,3]triazol-4-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En compuestos particulares, A es fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido. En ciertas circunstancias, cuando A es piridin-4-ilo sustituido con M-L en la posición 2, M-L no es (imidazol-1-il)metilo o (morfolin-4-il)metilo.

- 15 En compuestos particulares, B es fenilo o fenilo sustituido. Más preferiblemente, B es fenilo sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halógenos y en particular, flúor. En ciertas circunstancias, cuando B es fenilo sin sustituir, M-L se selecciona entre el grupo que consiste en M-X, M-L¹-X, M-L¹-X-L², M-X-L¹-X-L², M-X-X-, M-L¹-X-X-, M-X-X-L² y M-L¹-X-X-L². En ciertas circunstancias, cuando B es piridin-2-ilo sustituido con A en la posición 5, M-L se selecciona entre el grupo que consiste en M-X, M-L¹-X, M-L¹-X-L², M-L¹-X-L²-X, M-X-X-, M-X-X-L² y M-L¹-X-X-L².
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Agentes de formulación adecuados se describen con detalle en la sección 5 más adelante en la presente memoria.

Uno o más de los compuestos anteriores también se pueden incorporar en un dispositivo médico. Por ejemplo, un dispositivo médico, tal como un stent médico, puede contener o estar revestido con el compuesto de la invención.

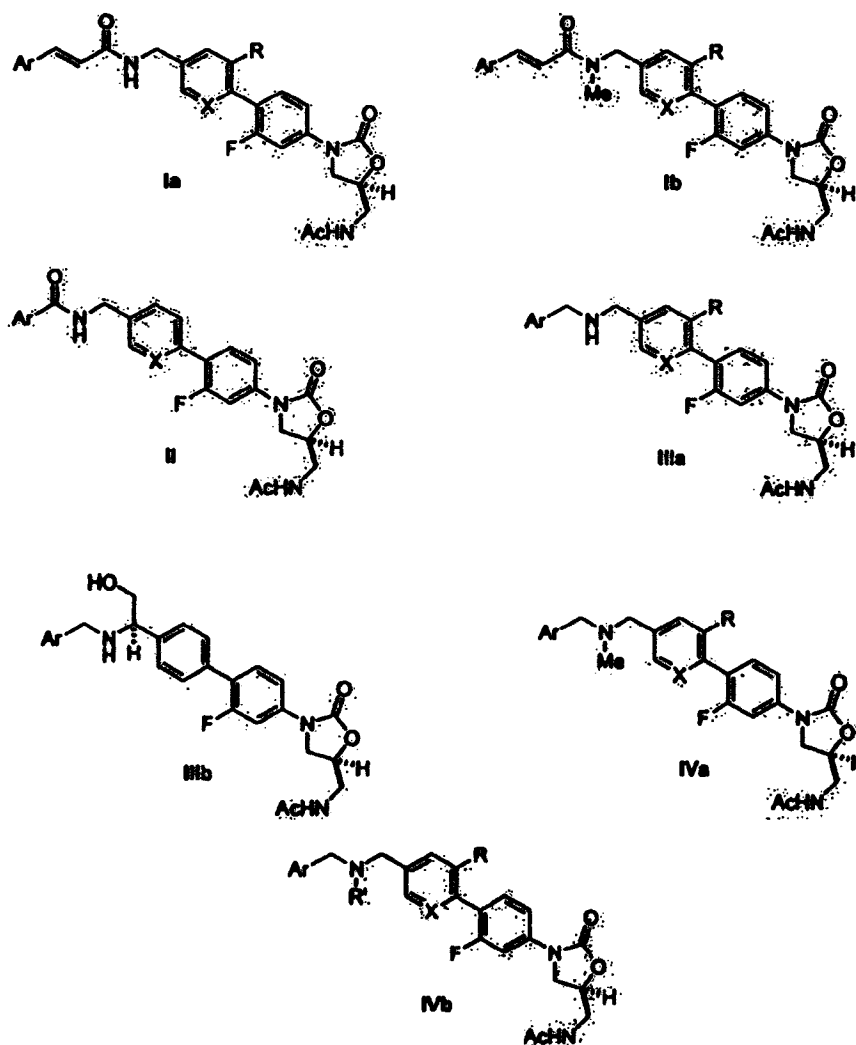
- 25 En otro aspecto, la invención describe un procedimiento para tratar una infección microbiana, una infección fúngica, una infección viral, una enfermedad parasitaria, una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o un trastorno de la motilidad gastrointestinal en un mamífero. El procedimiento implica administrar una cantidad eficaz del compuesto o composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, por las vías oral, parenteral o tópica.

- 30 La invención describe un procedimiento de tratar un trastorno en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto de la invención de modo que se alivia un síntoma de un trastorno concreto. Dicho trastorno se puede seleccionar del grupo que consiste en una infección cutánea, neumonía nosocomial, neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación auriculoventricular, una infección del acceso vascular, meningitis, profilaxis quirúrgica, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por
- 35 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina una infección por *Enterococci* resistente a vancomicina, una infección por un organismo resistente a linezolid y tuberculosis.

3. Síntesis de los Compuestos descritos en la presente memoria

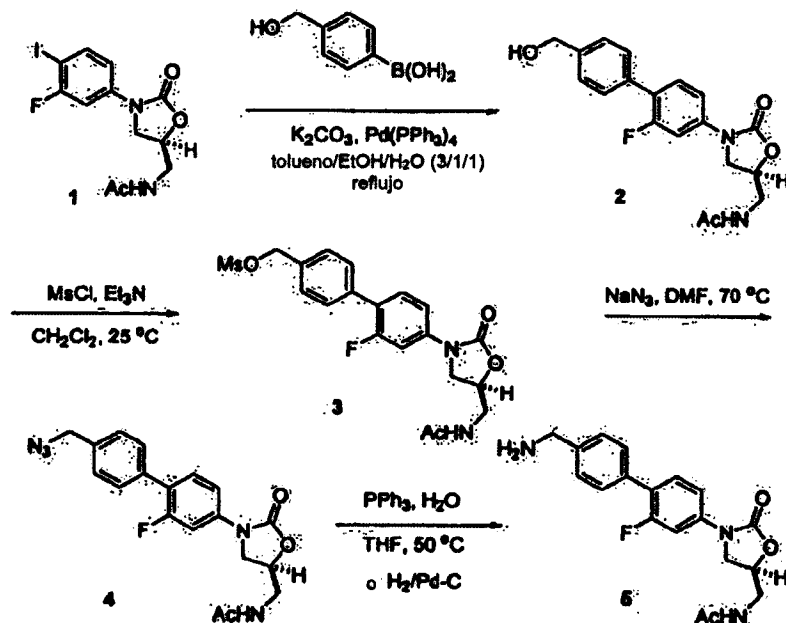
- También se describen métodos e intermedios para preparar compuestos de la presente invención. Los siguientes esquemas representan algunos procedimientos químicos ejemplares disponibles para sintetizar el compuesto de la invención. Se apreciará, sin embargo, que los compuestos deseados pueden sintetizarse usando otros procedimientos químicos alternativos conocidos en la técnica.
- 40

Los siguientes ejemplos ilustran algunos de los compuestos descritos. Pueden sintetizarse compuestos de las estructuras generales Ia a IVb (en las que X es CH o N) pueden sintetizarse por los procedimientos químicos ilustrados a continuación en los siguientes esquemas.



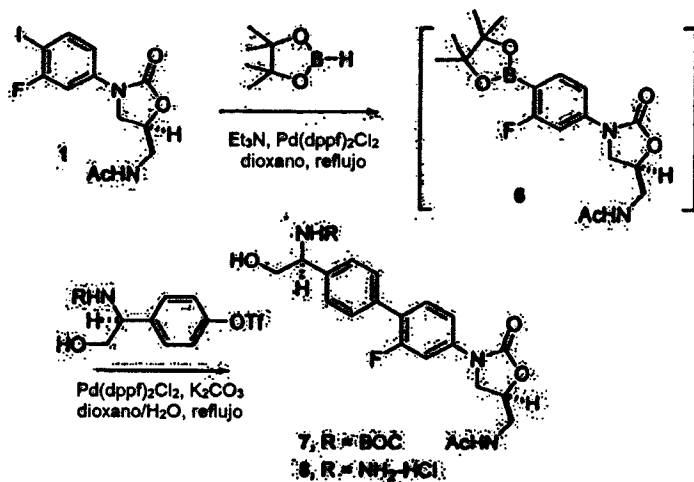
El esquema A ilustra la síntesis de un intermedio de biaril amina 5, que es útil en la producción de determinados compuestos descritos. El intermedio de yodoaril oxazolidinona conocido 1 (véanse Patentes de Estados Unidos N° 5.523.403 y 5.565.571) se acopla a un ácido arilborónico sustituido (la reacción Suzuki) para producir el biaril alcohol 2. También podrían emplearse otras reacciones de acoplamiento (por ejemplo, la reacción de Stille) usando intermedios de acoplamiento alternativos obtenidos fácilmente o sintetizados por los expertos en la materia para sintetizar intermedios de biarilo diana similares a 2. Después, el alcohol 2 se convierte en la amina 5 por procedimientos químicos bien conocidos para los expertos en la materia.

Esquema A



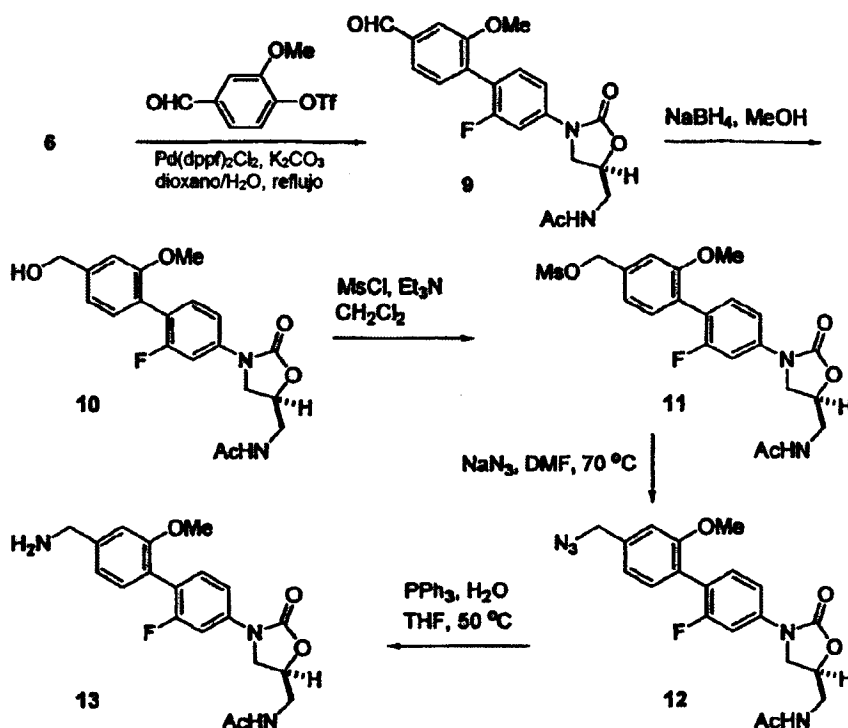
El Esquema B ilustra la síntesis de los intermedios 7 y 8 de la presente invención usando procedimientos químicos de acoplamiento de Suzuki entre ácidos borónicos y triflatos de arilo. El éster borónico 6 se trata con un triflato de arilo adecuado para producir el biarilo protegido con BOC 7. El grupo BOC de 7 se retira para proporcionar la amina 8, un intermedio útil en la síntesis de determinados compuestos descritos en la presente memoria.

Esquema B



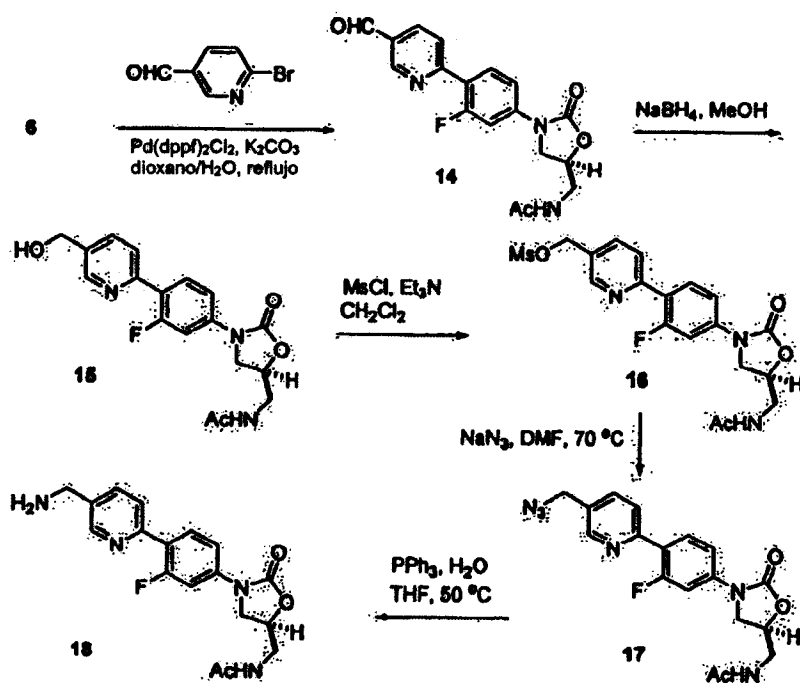
El Esquema C representa la síntesis de los intermedios 9-13, que son útiles en la producción de determinados derivados de biarilo sustituidos con metoxi de la presente invención. El acoplamiento de Suzuki del éster borónico 6 produce el biaril aldehído 9, que puede reducirse para dar el alcohol 10. La mesilación de 10 produce 11, que puede convertirse en la azida 12. La reducción de la azida 12 produce la amina 13.

Esquema C



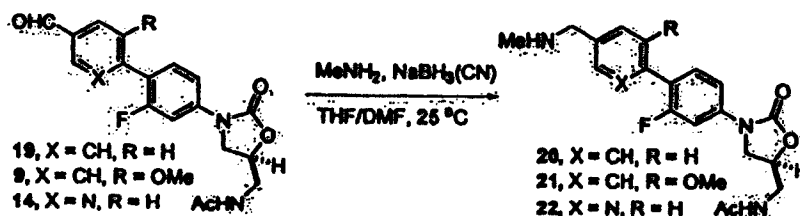
El Esquema D representa la síntesis de intermedios de piridilo, que son útiles para la síntesis de compuestos de la presente invención, por medio de procedimientos químicos similares a los que se muestran en el Esquema C. El acoplamiento del éster borónico 6 a un halopiridino aldehído producir el biaril aldehído 14. El aldehído 14 sirve como precursor para los intermedios 15-18 por medio de los procedimientos químicos descritos anteriormente.

Esquema D



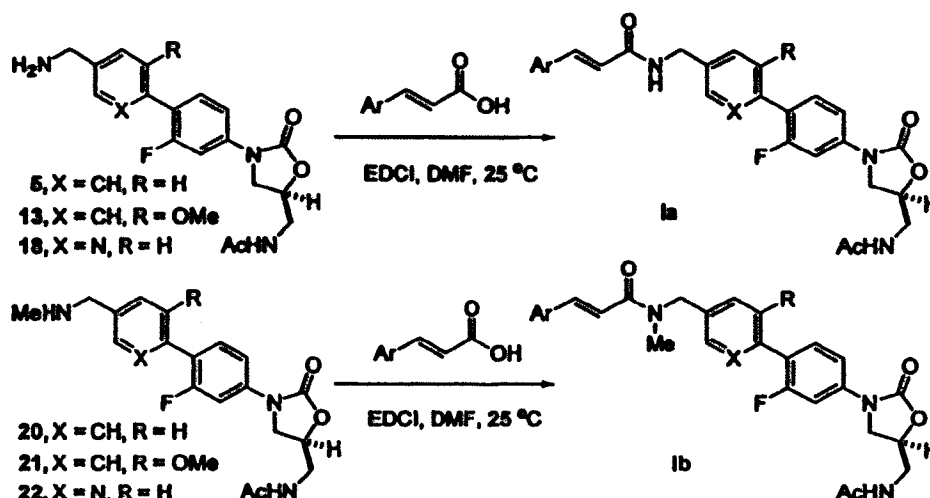
El biaril aldehído **19** (Esquema E) puede sintetizarse a partir de un acoplamiento de Suzuki del yoduro **1** y ácido 4-formilfenilborónico. El Esquema E ilustra cómo los aldehídos intermedios de tipo **19**, **9** y **14** pueden convertirse mediante procedimientos químicos de aminación reductora en otras aminas, tales como las aminas **20-22**, que son útiles como intermedios para la síntesis de determinados compuestos descritos en la presente memoria.

Esquema E



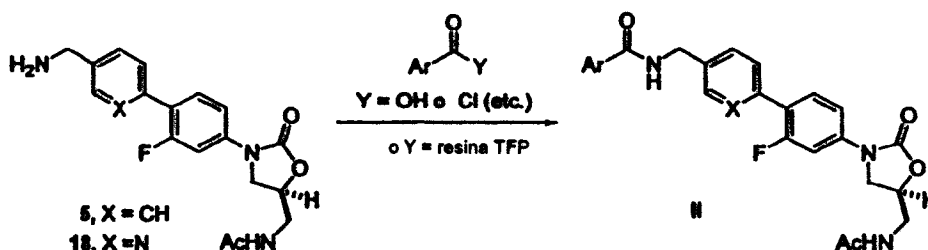
El Esquema F representa la síntesis general de compuesto de tipo Ia e Ib a partir de aminas de tipo **5**, **13**, **18** y **20-22**. Los compuestos de tipo Ia y Ib se sintetizan mediante acilación de las aminas **5**, **13** y **18**, y **20-22**, con los ácidos adecuados usando, por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) como agente de acoplamiento. Los compuestos **4001-4007** se sintetizaron específicamente a partir de la amina **5** y los ácidos carboxílicos adecuados.

Esquema F



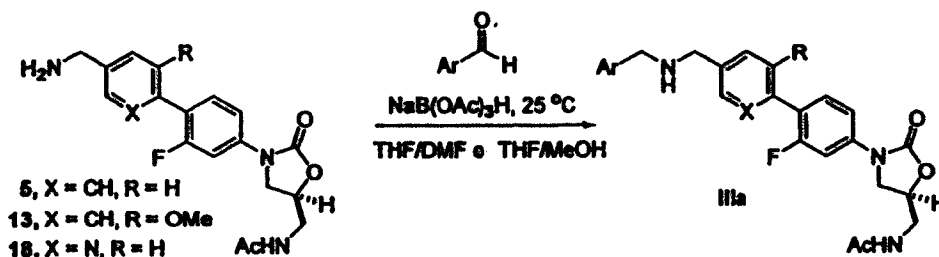
El Esquema G destaca la síntesis de compuestos de estructura general II a partir de aminas de tipo **5** y **18**. La amina puede acilarse con ácidos carboxílicos usando EDCI (u otros reactivos de acoplamiento de péptidos empleados comúnmente, conocidos en la técnica) para proporcionar las amidas II. Pueden adquirirse o sintetizarse cloruros de ácido y dejar que reaccionen con las aminas **5** y **18**, en presencia de bases, tales como trietilamina, para producir también las amidas II. Como alternativa, pueden pre-cargarse ácidos carboxílicos sobre un soporte polimérico sólido, tal como una resina que contiene tetrafluorofenol (resina TFP), y hacerse reaccionar con aminas para producir productos de amida de la estructura general II (tal como los compuestos **4008-4015**).

Esquema G



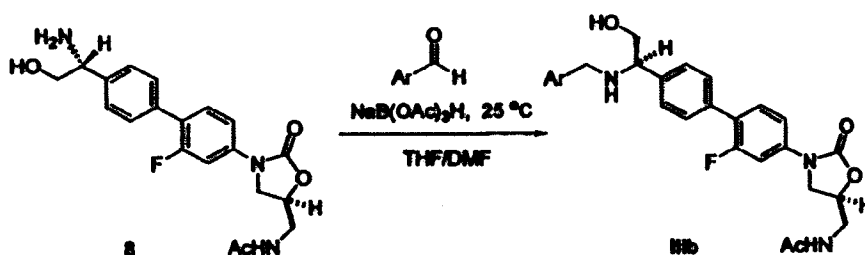
El Esquema H ilustra la síntesis de compuestos de la estructura general IIIa a partir de aminas de tipo 5, 13 y 18, usando procedimientos químicos de aminación reductora. Por ejemplo, los compuestos de biaril amina 4016-4028 se sintetizan de esta manera.

Esquema H



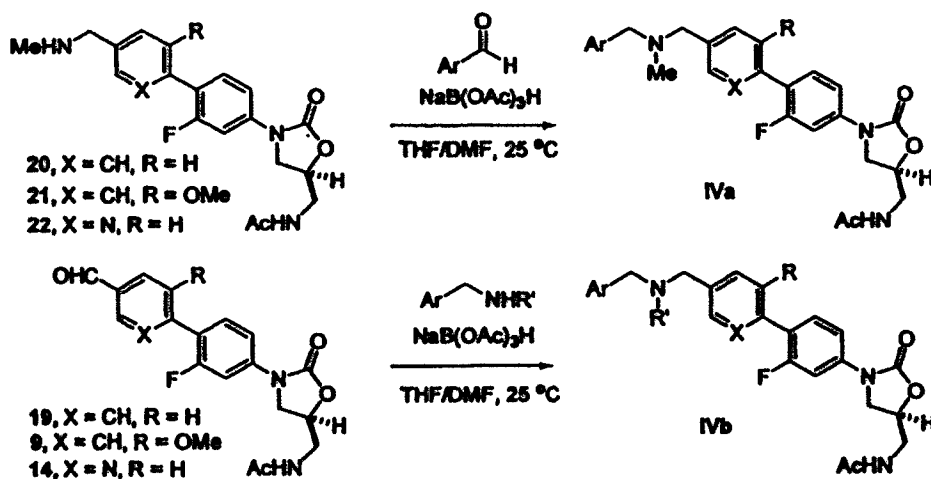
- 5 El Esquema I representa la síntesis de la estructura general IIIb de la presente invención a partir del intermedio de amina 8. Por ejemplo, los compuestos 4029-4031 se sintetizan usando estos procedimientos químicos de aminación reductora.

Esquema I



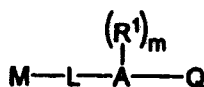
- 10 El Esquema J muestra la síntesis de compuestos de la estructura general IVa y IVb. Las aminas 20, 21 y 22 pueden convertirse en las aminas terciarias IVa, tales como los compuestos 4032-4034 y 4036, usando los procedimientos químicos de aminación reductora convencionales empleados anteriormente para otros derivados. Estos procedimientos químicos de aminación reductora pueden emplearse en intermedios de biaril aldehído, tales como 19, 9 y 14 para producir aminas opcionalmente sustituidas de la estructura general IVb, ilustradas por el compuesto 4037.

Esquema J

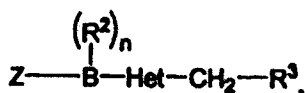


Debe apreciarse que, cuando X es N, cualquiera de las rutas sintéticas descritas anteriormente puede usarse para producir compuestos que tengan cualquier regioisómero de piridina (por ejemplo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo).

Además, se describen en la presente memoria enfoques alternativos para sintetizar los compuestos descritos. En un enfoque, el método incluye la etapa de combinar un compuesto de fórmula (I):



con un compuesto de fórmula (II):



5

en un disolvente, en presencia de una base y un catalizador de paladio, en las que

Q es un boronato que tiene la fórmula -BY₂, en la que

Y, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

a) -OH, and b) -O-C₁₋₄ alquilo,

10 como alternativa, dos grupos Y tomados juntos se seleccionan entre el grupo que consiste en:

a) -OC(R⁴)(R)C(R⁴)(R⁴)O- y b) -OC(R⁴)(R⁴)CH₂C(R⁴)(R⁴)O-,

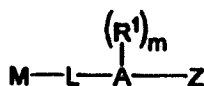
como alternativa, dos grupos Y tomados junto con el boro al que están enlazados comprenden una sal de metal alcalino BF₃;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en:

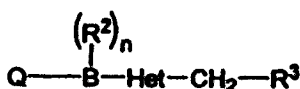
15 a) I, a) Br, c) Cl y d) R⁴OSO₃⁻; y

A, B, Het, L, M, R¹, R², R³, R⁴, m y n se definen como se ha descrito anteriormente.

En otro enfoque, el método incluye la etapa de combinar un compuesto de fórmula (III):



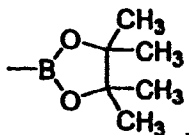
con un compuesto de fórmula (IV):



20

en un disolvente, en presencia de una base y un catalizador de paladio, en las que A, B, Het, L, M, R¹, R², R³, R⁴, Q, Z, m y n, se definen como se ha descrito anteriormente.

En ambos enfoques, Z puede ser I. Además, Q puede ser -BF₂·KF o



25 En algunas realizaciones, la base se selecciona entre el grupo que consiste en un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un fluoruro de metal alcalino, una trialkilamina y mezclas de los mismos. Los ejemplos de base adecuadas incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, fluoruro potásico, trietilamina, diisopropiletilamina y mezclas de los mismos. En realizaciones particulares, la proporción de equivalentes de base con respecto a los equivalentes del compuesto (I) o compuesto (III) es aproximadamente 3:1.

30 En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es un catalizador de paladio (0) coordinado con ligando, tal como un catalizador de tetraquis(trialquilfosfina)paladio (0) o un tetraquis(triaryl fosfina)paladio (0). Un ejemplo de un catalizador de paladio adecuado es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). En realizaciones particulares, la proporción de

los equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) con respecto a los equivalentes del compuesto (I) o compuesto (III) es aproximadamente 1:20.

- En algunas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente acuoso. En otras realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de agua y un disolvente orgánico, en la que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, butanol secundario, butanol terciario, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-éter dietílico, dimetoxietano, éter diisopropílico, metil-butilo terciario éter, metoximetil éter, 2-metoxietil éter, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano y mezclas de los mismos. En una realización particular, el disolvente es una mezcla de agua, tolueno y etanol en una proporción, por ejemplo, de aproximadamente 1:3:1 en volumen.
- 10 En algunas realizaciones, el método se realiza a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C. En otras realizaciones, el proceso se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente.

4. Caracterización del compuesto de la invención

- Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los procedimientos descritos anteriormente, una vez producidos, se pueden caracterizar usando diversos ensayos conocidos para los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas se pueden caracterizar mediante ensayos convencionales, incluidos, entre otros, los ensayos que se describen más adelante, para determinar si tienen una actividad predicha, actividad de unión y/o especificidad de unión.

- Además, se puede usar un cribado de alto rendimiento para acelerar el análisis usando dichos ensayos. Como resultado, puede ser posible detectar rápidamente las moléculas descritas en la presente memoria según su actividad como, por ejemplo, agente anticanceroso, antimicrobiano, antibacteriano, antifúngico, antiparasitario y/o antiviral. Asimismo, puede ser posible analizar cómo interactúan los compuestos con un ribosoma o subunidad ribosómica y/o son eficaces como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de la síntesis de proteínas usando técnicas conocidas en la materia. Las metodologías generales para realizar cribado de alto rendimiento se describen en, por ejemplo, Devlin, High Throughput Screening, (Marcel Dekker, 1998); y la patente de EE.UU. n° 5,763,263.
- 20 Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes, incluidas, entre otras, las que se describen más adelante.

- (1) *Estudios de unión a superficie.* Pueden ser útiles varios ensayos de unión en la detección selectiva de moléculas nuevas según su actividad de unión. Un enfoque incluye resonancia de plasmón superficial (SPR) que se puede usar para evaluar las propiedades de unión de moléculas de interés con respecto a un ribosoma, subunidad ribosómica o un fragmento del mismo.

- Las metodologías de SPR miden la interacción entre dos o más macromoléculas en tiempo real mediante la generación de un plasmón superficial de mecánica cuántica. Un dispositivo, (BIAcore Biosensor RTM de Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.) proporciona un haz enfocado de luz policromática a la interfaz entre una película de oro (proporcionada como un "chip" biosensor desechable) y un compartimento para tampón que puede regular el usuario. Un "hidrogel" de 100 nm de espesor compuesto por dextrano carboxilado que proporciona una matriz para la inmovilización covalente de analitos de interés se fija a la película de oro. Cuando la luz enfocada interacciona con la nube de electrones libres de la película de oro se potencia la resonancia de plasmón. La luz reflejada resultante se depleciona espectralmente en longitudes de onda que desarrollaron óptimamente la resonancia. Separando la luz policromática reflejada en sus longitudes de onda componentes (por medio de un prisma) y determinando las frecuencias que se deplecionan, el BIAcore establece una interfaz óptica que informa con precisión sobre el comportamiento de la resonancia de plasmón superficial generada. Cuando se diseña como anteriormente, la resonancia de plasmón (y por tanto el espectro de depleción) es sensible a la masa en el campo evanescente (que corresponde aproximadamente al espesor del hidrogel). Si un componente de un par de interacción se inmoviliza en el hidrogel y la pareja de interacción se proporciona mediante el compartimento del tampón, la interacción entre los dos componentes se puede medir en tiempo real en base a la acumulación de masa en el campo evanescente y sus correspondientes efectos de la resonancia de plasmón medida mediante el espectro de depleción. Este sistema permite una medición rápida y sensible en tiempo real de las interacciones moleculares sin la necesidad de marcar cualquiera de los componentes.

- (2) *Polarización de fluorescencia.* La polarización de fluorescencia (PF) es una técnica de medición que se puede aplicar fácilmente a interacciones proteína-proteína, proteína-ligando o ARN-ligando con el fin de obtener CI_{50} y K_d de la reacción de asociación entre dos moléculas. En esta técnica, una de las moléculas de interés se conjuga con un fluoróforo. Esto es, en general, la molécula más pequeña en el sistema (en este caso, el compuesto de interés). La mezcla de muestra, que contiene el conjugado ligando-sonda y el ribosoma, la subunidad ribosómica o el fragmento del mismo, se excita con luz polarizada verticalmente. La luz es absorbida por los fluoróforos de la sonda y se reemite un poco tiempo después. Se mide el grado de polarización de la luz emitida. La polarización de la luz emitida depende de varios factores, pero, de un modo más importante, de la viscosidad de la solución y del peso molecular aparente del fluoróforo. Con los controles adecuados, los cambios en el grado de polarización de la luz emitida solo depende de cambios en el peso molecular aparente del fluoróforo, lo que a su vez depende de si el conjugado sonda-ligando está libre en solución o está unido a un receptor. Los ensayos de unión basados en FP

tienen una serie de ventajas importantes, incluidas la medición de las CI50 y las Kd en condiciones de equilibrio homogéneo verdadero, aceleración de análisis y amenidad a la automatización y la capacidad para cribar en suspensiones turbias y en soluciones coloreadas.

- 5 (3) *Síntesis proteica*. Se contempla que, además de la caracterización mediante los ensayos bioquímicos anteriores, el compuesto de interés también se puede caracterizar como un modulador (por ejemplo, un inhibidor de la síntesis proteica) de la actividad funcional del ribosoma o subunidad ribosómica.

10 Además, se pueden realizar ensayos de inhibición de la síntesis proteica más específicos mediante la administración del compuesto a un organismo completo, tejido, órgano, orgánulo, célula, un extracto celular o subcelular o una preparación ribosómica purificada y observando sus propiedades farmacológicas e inhibidores determinando, por ejemplo, su constante de inhibición (CI50) para inhibir la síntesis proteica. La incorporación de ³H leucina o ³⁵S metionina, o experimentos similares, se puede realizar para investigar la actividad de síntesis proteica. Un cambio en la cantidad o la tasa de síntesis proteica en la célula en presencia de una molécula de interés indica que la molécula es un modulador de la síntesis proteica. Una disminución en la tasa o la cantidad de síntesis proteica indica que la molécula es un inhibidor de la síntesis proteica.

15 Además los compuestos descritos en la presente memoria se pueden analizar para determinar las propiedades antiproliferativas o antiinfecciosas a nivel celular. Por ejemplo, cuando el organismo diana es un microorganismo, la actividad de los compuestos de interés se puede analizar mediante cultivo de los microorganismos de interés en medios que contienen o carecen del compuesto. La inhibición del crecimiento puede ser indicativa de que la molécula puede estar actuando como inhibidor de la síntesis proteica. Más específicamente, la actividad de los
20 compuestos de interés contra patógenos bacterianos se puede demostrar mediante la capacidad del compuesto para inhibir el crecimiento de cepas definidas de patógenos humanos. Para este fin se puede montar un panel de cepas bacterianas para incluir diversas especies patogénicas diana, conteniendo algunas mecanismos de resistencia que se han caracterizado. El uso de dicho panel de organismos permite la determinación de relaciones de estructura-actividad no solo con respecto a la potencia y el espectro, sino también con la perspectiva de obviar
25 los mecanismos de resistencia. Los ensayos se pueden realizar en bandejas de microtitulación de acuerdo con metodologías convencionales, como se publica en las guías del The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (NCCLS. M7-A5-Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Quinta Edición. NCCLS Documento M100-S12/M7 (ISBN 1-56238-394-9)).

5. Formulación y Administración

30 El compuesto de la invención puede ser útil en la prevención o tratamiento de diversos trastornos humanos o de otros animales, incluidos, por ejemplo, infección bacteriana, infecciones fúngicas, infecciones víricas, enfermedades parasitarias y cáncer. Se contempla que, una vez identificado, el compuesto activo de la invención se puede incorporar en cualquier vehículo adecuado antes de usar. La dosis de la molécula activa, el modo de administración y el uso de un vehículo adecuado dependerá del receptor al que está destinado y del organismo diana. Las
35 formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso médico humano, de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, típicamente, dicho compuesto en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de las formulaciones y no dañinos para el receptor de los mismos. Vehículos farmacéuticamente aceptables a este
40 respecto pretende incluir todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto cuando alguno de los medios o agentes convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones. Compuestos activos complementarios
45 (identificados o diseñados de acuerdo con la invención y/o conocidos en la técnica) también se pueden incorporar en las composiciones. Las formulaciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia/microbiología. En general, algunas formulaciones se preparan poniendo en contacto el compuesto con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto en la
50 formulación deseada.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Ejemplos de vías de administración incluyen administración oral o parenteral, por ejemplo intravenosa, intradérmica, inhalación, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para
55 aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyectables, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico.

Las soluciones útiles para administración oral o parenteral se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica, descritos en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1990). Las formulaciones para administración parenteral pueden incluir también glicocolato para administración bucal, metoxisalicilato para administración rectal, o ácido cítrico para administración vaginal. La preparación parenteral se puede introducir en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis de vidrio o de plástico. Los supositorios para administración rectal también se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante, tal como manteca de cacao, otros glicéridos u otras composiciones que son sólidas a temperatura ambiente y líquidas a temperaturas corporales. Las formulaciones también pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal y naftalenos hidrogenados. Las formulaciones para administración directa pueden incluir glicerol y otras composiciones de viscosidad alta. Otros vehículos parenterales potencialmente útiles para estos fármacos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para administración por inhalación pueden contener como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauriléter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administrar en forma de gotas nasales o como un gen para aplicar intranasalmente. También se pueden usar enemas de retención para liberación rectal.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de: unidades pequeñas, tales como cápsulas, cápsulas de gelatina, sobres, comprimidos, trociscos o pastillas para chupar, en las que cada una contiene una cantidad predeterminada del fármaco; un polvo o composición granular; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. El fármaco puede también administrarse en forma de un bolo, colutorio o pasta. Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo del fármaco, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada, del fármaco en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclarse opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del fármaco en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones orales incluyen en general un diluyente inerte o un vehículo comestible. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes. Las composiciones orales que usan un vehículo fluido para su uso como colutorio, en el que el compuesto en el vehículo fluido y se aplica por vía oral y se enjuaga y se expectora o se traga. Se pueden incluir como parte de la composición compuestos de unión o materiales coadyuvantes farmacéuticamente compatibles. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz, un lubricante tal como estearato de magnesio o esteroides; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato metílico o sabor a naranja.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando sean hidrosolubles) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los transportadores adecuados incluyen solución fisiológica salina, agua bacteriostática, Cremophor EM™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Debe ser estable en las condiciones de la fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede efectuar incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados en lo que antecede, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados en lo que antecede. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación incluyen secado al vacío y liofilización, que da un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente filtrada para esterilizar.

Las formulaciones adecuadas para administración intraarticular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del fármaco que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposómicas o los sistemas poliméricos biodegradables también se pueden usar para presentar el fármaco para administración tanto intraarticular como oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica, incluido tratamiento ocular, incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas, tales como linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, tales como cremas, pomadas o pastas, o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para administración tópica en la superficie de la piel se pueden preparar dispersando el fármaco con un vehículo dermatológicamente aceptable, tales como una loción, crema, pomada o jabón. Particularmente útiles son los vehículos capaces de formar una película o capa sobre la piel para localizar la aplicación e inhibir la retirada. Para administración tópica en las superficies tisulares internas, el agente se puede dispersar en un adhesivo de tejido líquido u otra sustancia que se sabe que potencia la adsorción en una superficie tisular. Por ejemplo, se pueden usar soluciones de hidroxipropilcelulosa o fibrinógeno/trombina. Como alternativa se pueden usar soluciones de recubrimiento tisular, tales como formulaciones que contienen pectina.

Para tratamientos por inhalación, se puede usar la inhalación de polvo (formulaciones con autopropulsión o pulverización) dispensada con un bote pulverizador, un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones pueden estar en forma de un polvo fino para administración pulmonar a partir de un dispositivo de inhalación de polvo o formulaciones de dispensación de polvo con autopropelente. En el caso de la solución de autopropulsión y las formulaciones pulverizadoras, el efecto se puede conseguir mediante elección de una válvula que tiene las características de pulverización deseadas (es decir, ser capaz de producir una pulverización que tenga el tamaño de partícula deseado) o incorporando el ingrediente activo como polvo en suspensión en un tamaño de partícula controlado. Para la administración mediante inhalación, los compuestos también se pueden liberar en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente o dispensado presurizado que contiene un propelente adecuado, por ejemplo un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Generalmente, dichos penetrantes se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes y sales biliares. La administración transmucosa se puede conseguir mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos típicamente se formulan en ungüentos, salvas, geles o cremas, como en general se conocen en la técnica.

El compuesto activo se puede preparar con vehículos que protegerán al compuesto frente a la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de liberación microencapsulada. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los procedimientos para preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Las suspensiones liposómicas también se pueden usar como vehículos farmacéuticamente aceptables. Éstos se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.522.811.

Las composiciones orales o parenterales se pueden formular en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el transportador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictada y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se debe conseguir y de las limitaciones inherentes en la técnica de formar tal compuesto activo para el tratamiento de individuos. Además, la administración puede realizarse mediante inyecciones periódicas de un bolo o se pueden hacer más continua mediante administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal desde un depósito externo (p. ej., una bolsa intravenosa).

Cuando se desea adhesión a una superficie tisular, la composición puede incluir el fármaco dispersado en una composición de fibrinógeno-trombina u otro bioadhesivo. El compuesto se puede pintar, pulverizar o aplicar de otro modo a la superficie tisular deseada. Como alternativa, los fármacos se pueden formular para administración parenteral u oral a seres humanos u otros mamíferos, por ejemplo, en cantidades eficaces, por ejemplo cantidades que proporcionan concentraciones adecuadas del fármaco al tejido diana durante un tiempo suficiente para inducir el efecto deseado.

Cuando el compuesto activo se va a usar como parte de un procedimiento de transplante, se puede proporcionar al tejido u órgano de tejido vivo que se va a transplantar antes de la eliminación del tejido u órgano del donante. El compuesto se puede proporcionar al huésped donante. Como alternativa, o además, una vez extraído del donante, el órgano o tejido vivo se pueden colocar en una solución de conservación que contiene el compuesto activo. En todos los casos, el compuesto activo se puede administrar directamente en el tejido deseado, como mediante inyección al tejido, o se puede proporcionar sistémicamente, bien mediante administración oral o bien parenteral, usando cualquiera de los procedimientos y formulaciones descritos en la presente memoria y/o conocidos en la técnica. Cuando el fármaco comprende parte de una solución de conservación de tejido u órgano, se puede usar cualquier solución de conservación disponible comercialmente. Por ejemplo, soluciones útiles conocidas en la técnica incluyen la solución de Collins, la solución de Wisconsin, la solución de Belzer, la solución de Eurocollins y la solución de Ringer lactato.

El compuesto activo, como se identifica o diseña mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, se puede administrar a individuos para tratar trastornos (profiláctica o terapéuticamente). Junto con dicho tratamiento se puede considerar la farmacogenómica (es decir, el estudio de la relación entre el genotipo de un individuo y la respuesta de dicho individuo a un compuesto o fármaco extraño). Las diferencias en el metabolismo de la terapéutica pueden conducir a toxicidad grave o fallo del tratamiento al alterar la relación entre la dosis y la concentración en sangre del fármaco farmacológicamente activo. Por tanto, un médico o clínico puede considerar aplicar los conocimientos obtenidos en los estudios de farmacogenómica relevantes en la determinación de si administrar un fármaco, así como ajustar la dosis y/o la pauta posológica del tratamiento con el fármaco.

En el uso terapéutico para tratar, o combatir, infecciones bacterianas en mamíferos, los compuestos o composiciones farmacéuticas de los mismos se administrarán por vía oral, parenteral y/o tópica a una dosis para obtener y mantener una concentración, es decir una cantidad, o nivel en sangre o nivel en tejido del componente activo en el animal sometido al tratamiento que será eficaz antimicrobialmente. La expresión "cantidad eficaz" se entiende que significa que el compuesto de la invención está presente dentro o sobre el receptor en una cantidad suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo actividad antimicrobiana, actividad antifúngica, actividad antiviral, actividad antiparasitaria y/o actividad antiproliferativa. Generalmente, una cantidad eficaz de la dosis del componente activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada también dependerá, probablemente, de variables tales como el tipo y extensión de la enfermedad o indicación que se va a tratar, el estado de salud global del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto liberado, la formulación del fármaco, la presencia y los tipos de excipientes en la formulación y la vía de administración. Asimismo, se entiende que la dosis inicial administrada se puede aumentar más allá del nivel superior con el fin de alcanzar rápidamente el nivel en sangre o el nivel en tejido deseado o la dosis inicial puede ser más pequeña que la dosis óptima y la dosis diaria puede aumentarse progresivamente durante el curso del tratamiento según la situación concreta. Si se desea, la dosis diaria también se puede dividir en múltiples dosis para administración, por ejemplo de dos a cuatro veces al día.

6. Ejemplos

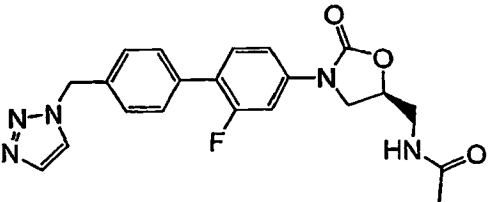
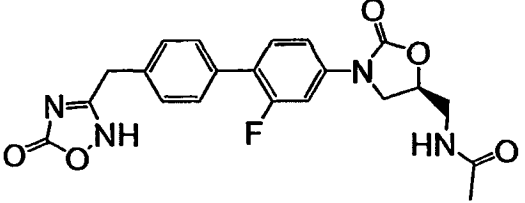
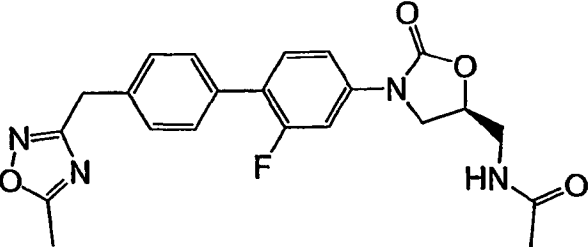
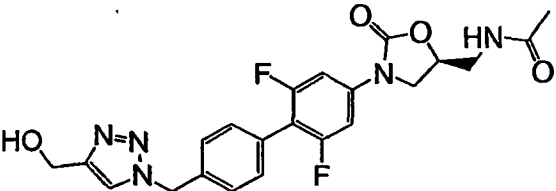
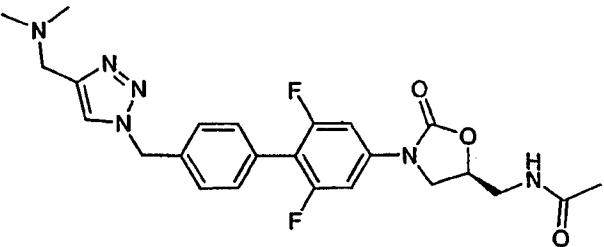
Aunque compuestos distintos a los que se describen en la reivindicación 1 no pretenden ser parte de la invención, los compuestos descritos se enumeran en la Tabla 2.

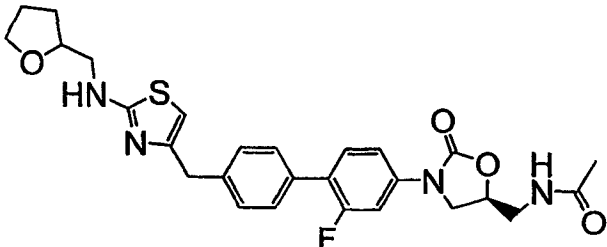
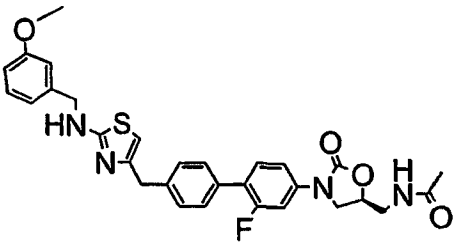
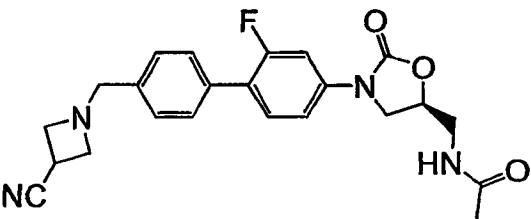
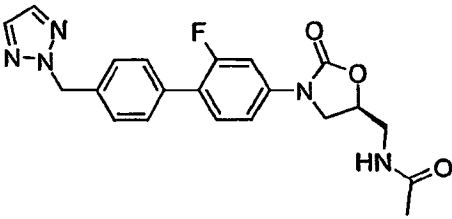
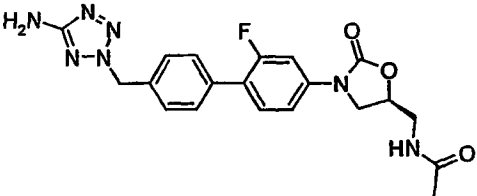
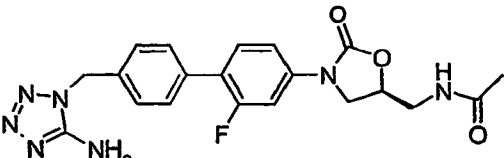
Tabla 2

Número de Compuesto	Estructura
1001	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-[1,2,3]triazol-1-yl-ethyl)-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1002	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1003	
	2-(4-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2'-fluoro-bifenil-4-ylmetil}-piperazin-1-yl)-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
1004	
	N-{3-[4'-(4-Cianometil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ylmetil}-acetamida
1005	
	N-{3-[4'-(4-Cianometil-piperazin-1-ilmetil)-2,3-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1006	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-formil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1007	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1H-tetrazol-5-(S)-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1008	
	N-{3-(2-Fluoro-4'-imidazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1009	
	N-{3-(2,3-Difluoro-4'-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

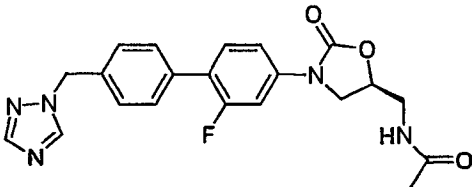
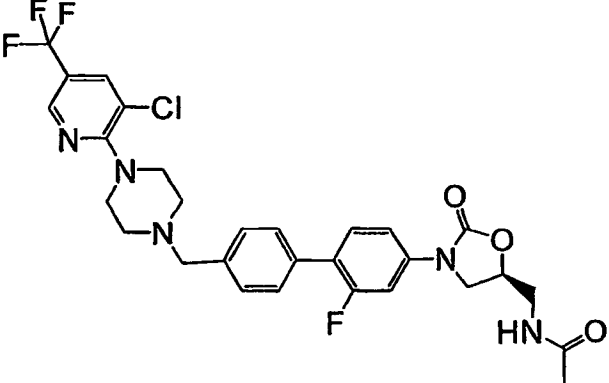
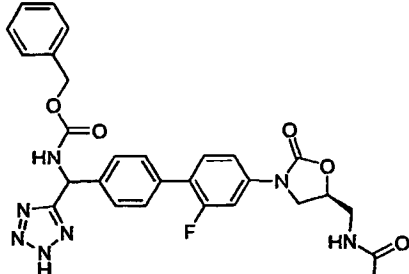
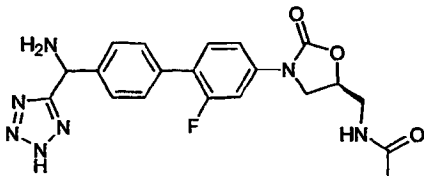
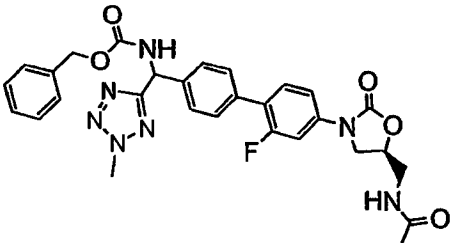
Número de Compuesto	Estructura
1010	
	N-[3-(2,3'-Difluoro-4'-imidazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1011	
	N-{3-[4'-(4-Aminometil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1012	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-metilaminometil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1013	
	N-{3-[4'-(4-Dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1014	
	N-(1-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-1H-[1,2,3]triazol-4-yhnetil)-2-amino-acetamida

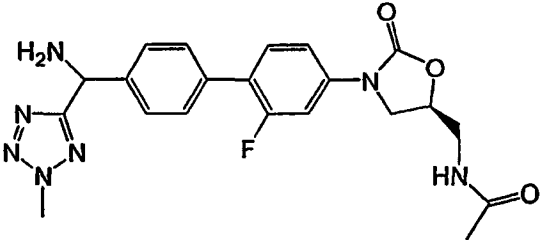
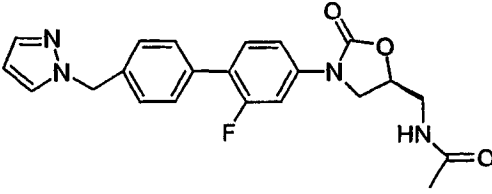
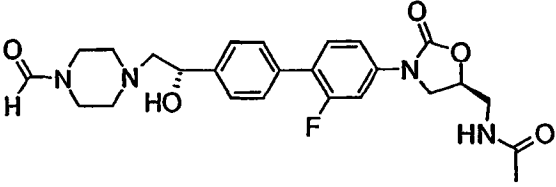
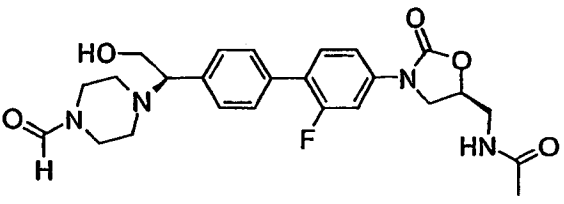
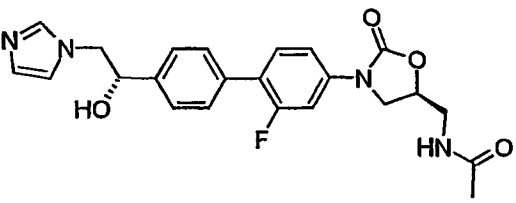
Número de Compuesto	Estructura
1015	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1016	
	N-[3-[2-Fluoro-4'-(5-(S)-oxo-2,5-(S)-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1017	
	N-[3-[2-Fluoro-4'-(5-(S)-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1018	
	N-[3-[2,6-Difluoro-4'-(4-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1019	
	N-[3-[4'-(4-Dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-2,6-difluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

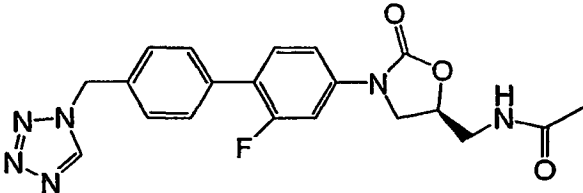
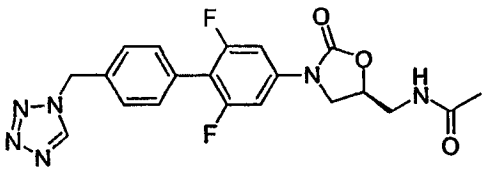
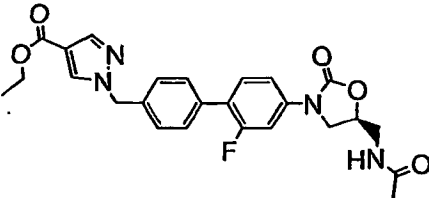
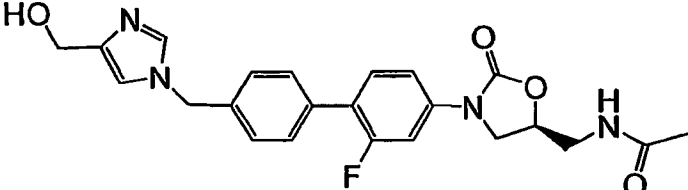
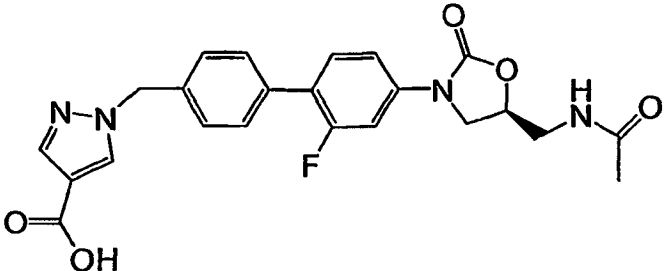
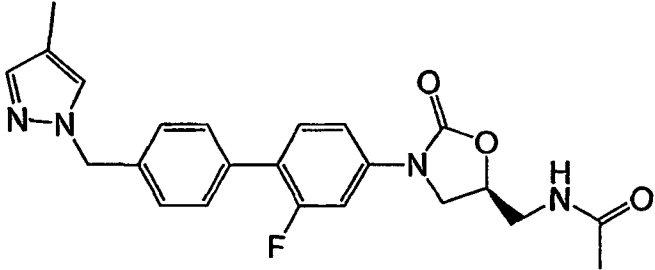
Número de Compuesto	Estructura
1020	
1021	
1022	
1023	
1024	
1025	

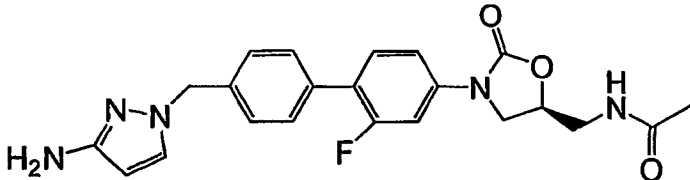
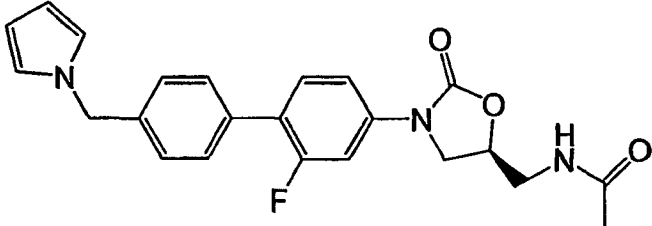
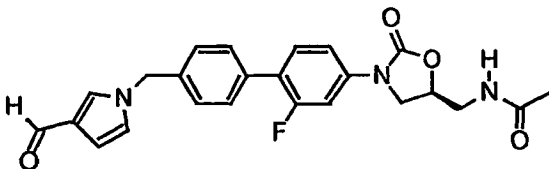
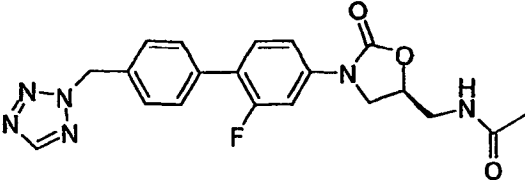
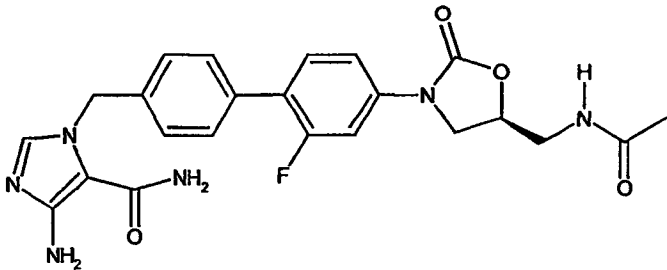
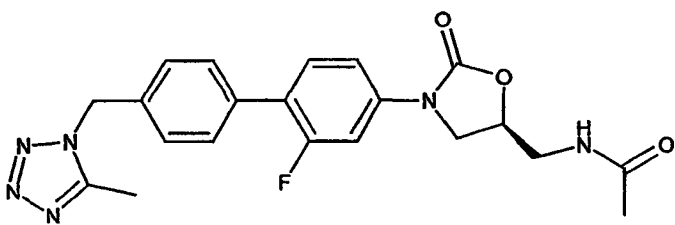
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[4'-(5-Amino-tetrazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1026	
	1-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-5-amino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílicoacidamida
1027	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(7-oxo-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1028	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-hidroxi-metil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1029	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1030	

Número de Compuesto	Estructura
	N-(3-{2-Fluoro-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1031	
	N-{3-[4'-(R)-(1-Amino-2-imidazol-1-il-etil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1032	
	5-(S)-Aminometil-3-(2-fluoro-4'-tetrazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-oxazoUdin-2-ona
1033	
	2-Cloro-N-[3-(2-fluoro-4'-tetrazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1034	
	2,2-Dicloro-N-[3-(2-fluoro-4'-tetrazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1035	
	N-{3-[3-Fluoro-4-(6-tetrazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1036	

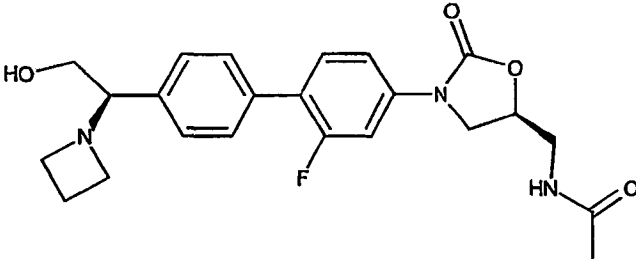
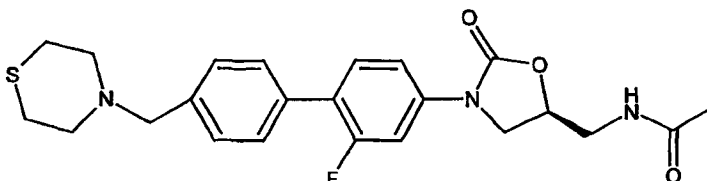
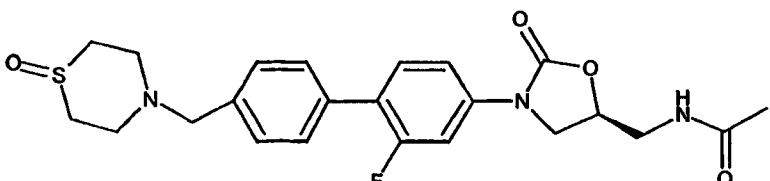
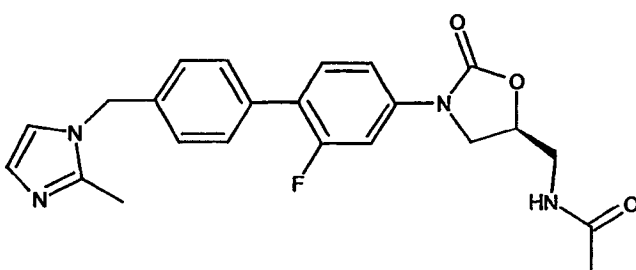
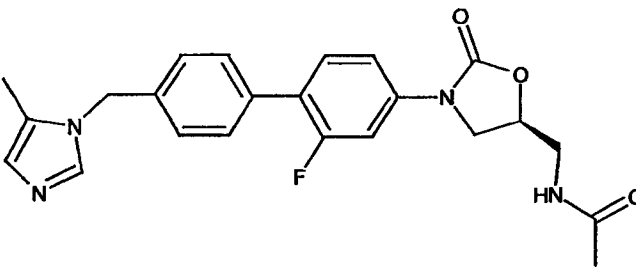
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[3-Fluoro-4-(6-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1037	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1038	
	N-(3-{4'-[4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1039	
	Éster bencílico del ácido [{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-(2H-tetrazol-5-(R/S)-il)-metil]-carbámico
1040	
	N-(3-{4'-[Amino-(2H-tetrazol-5-(R/S)-il)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1041	

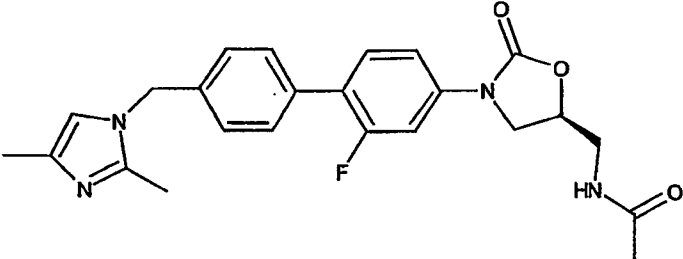
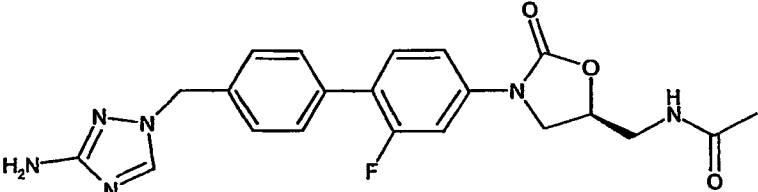
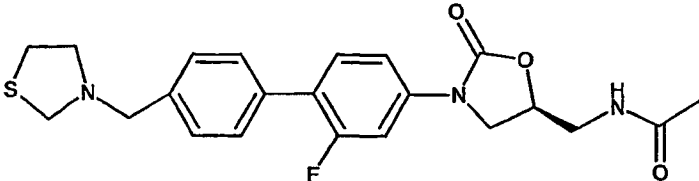
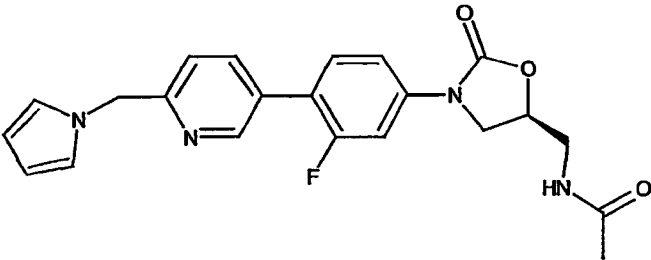
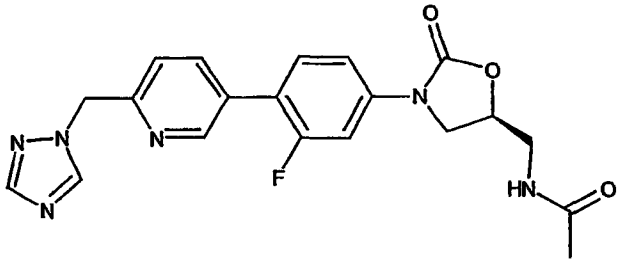
Número de Compuesto	Estructura
	Éster bencílico del ácido [{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il]-(2-metil-2H-tetrazol-5-(R/S)-il)-metil]-carbámico
1042	
	N-(3-{4'Amino-(2-metil-2H-tetrazol-5-(R/S)-il)-metil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1043	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-pirazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1044	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[2-(4-formil-piperazin-1-y1)-1-(S)-hidroxi-etil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1045	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[l-(R)-(4-formil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1046	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-(1-(S)-hidroxi-2-imidazol-1-il-etil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

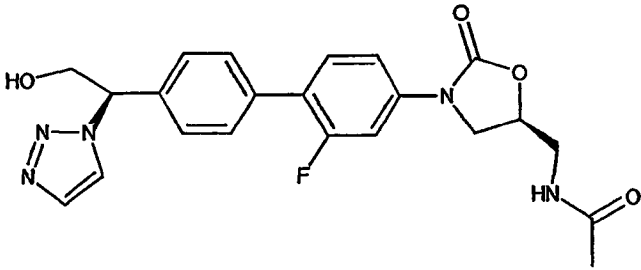
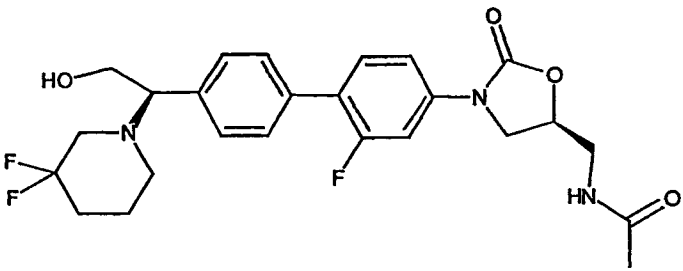
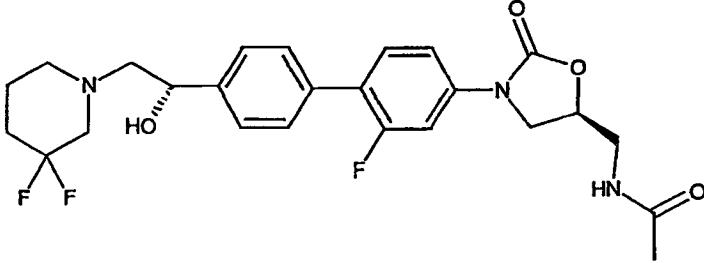
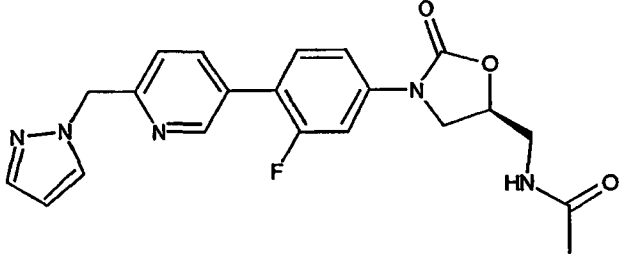
Número de Compuesto	Estructura
1047	
1048	
1049	
	Éster etílico del ácido 1-[4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-1H-pirazol-4-carboxílico
1050	
	N-[3-[2-Fluoro-4'-(4-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1051	
	Ácido 1-[4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-1H-pirazol-4-carboxílico
1052	

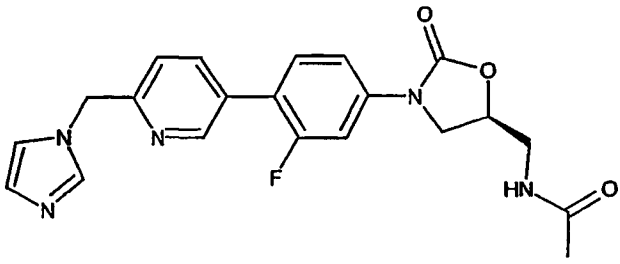
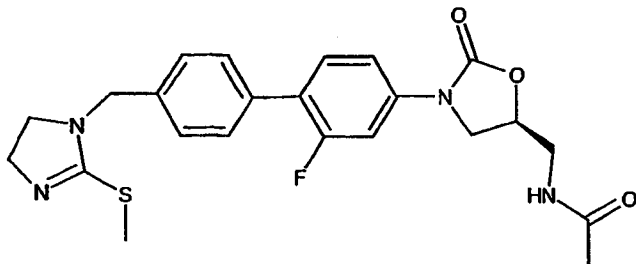
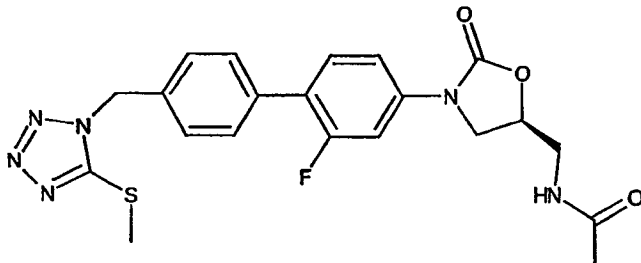
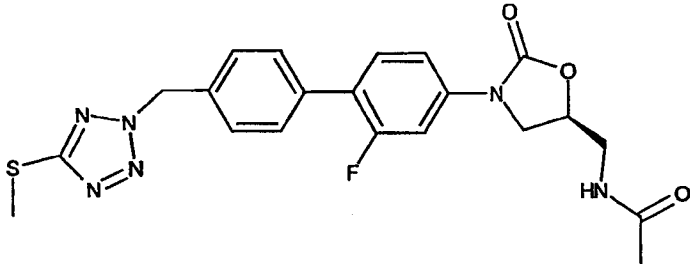
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1053	
	N-{3-[4'-(3-Amino-pirazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1054	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-pirrol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1055	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3-formil-pirrol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1056	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-tetrazol-2-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1057	
	3-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-5-amino-3H-imidazol-4-carboxílicoacidamida
1058	

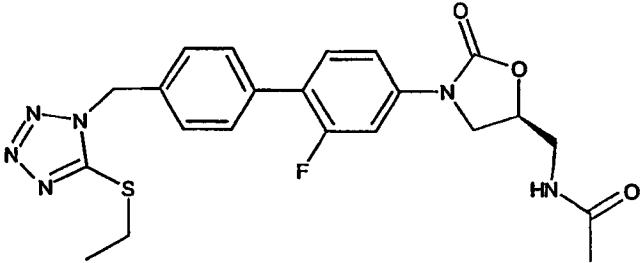
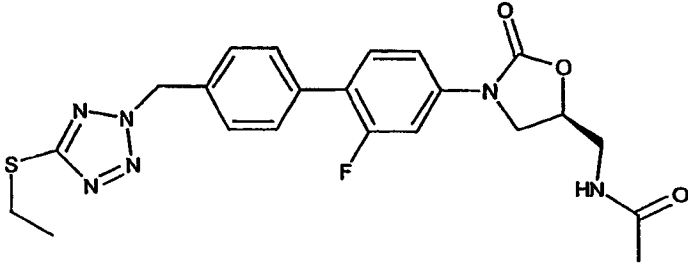
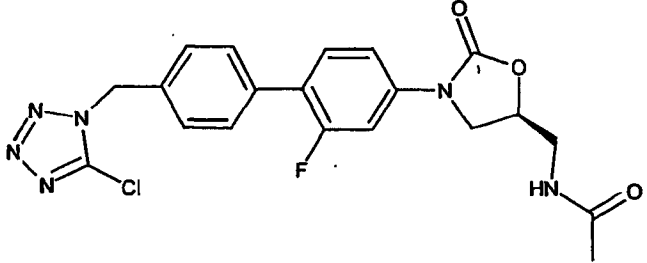
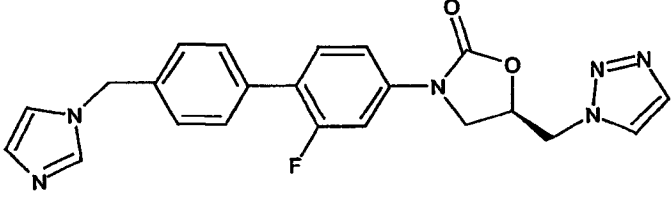
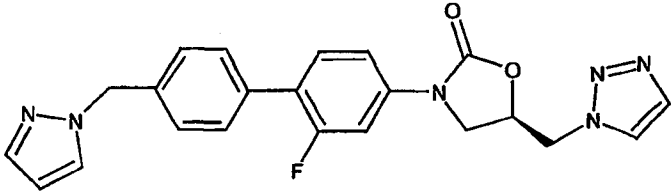
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1059	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1060	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-[l-(R)-hidroxi-2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1061	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1-(S)-hidroxi-2-[1,2,3Jtriazol-1-il-etil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1062	
	N-{3-[4'-(2-Azetidin-1-il-1-(S)-hydiOxy-etil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
1063	
1064	N-{3-[4'-(1-(R)-Azetidin-1-il-2-hidroxi-etil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida 
1065	N-{3-(2-Fluoro-4'-tiomorfolm-4-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida 
1066	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1-oxo-1lambda*4*-tiomorfolin-4-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida 
1067	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida 
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-metil-imidazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

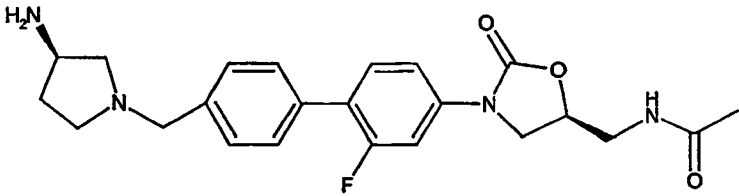
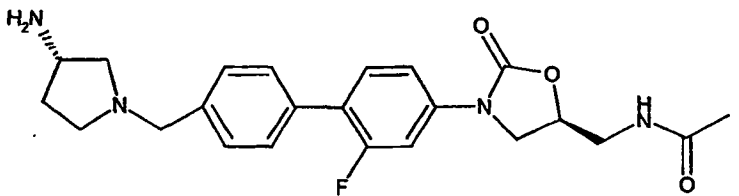
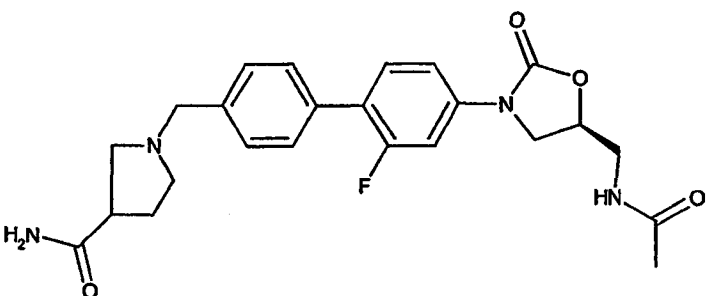
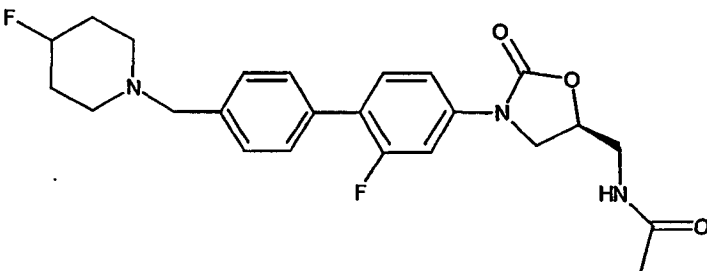
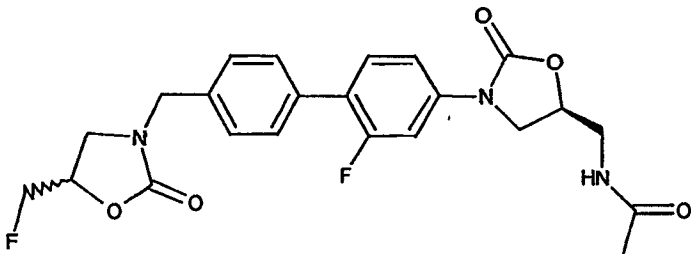
Número de Compuesto	Estructura
1068	
	N-{3-[4'-(2,4-Dimetil-imidazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1069	
	N-{3-[4'-(3-Amino-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1070	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(thiazolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1071	
	N-{3-[3-Fluoro-4-(6-pirrol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1072	
	N-{3-[3-Fluoro-4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

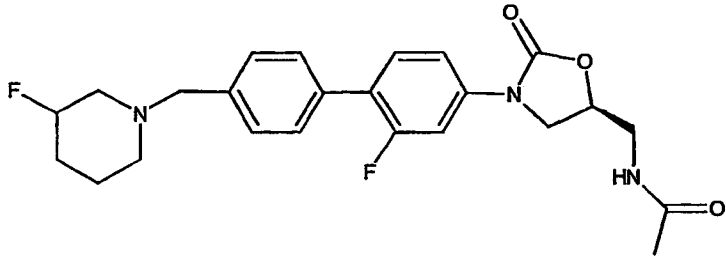
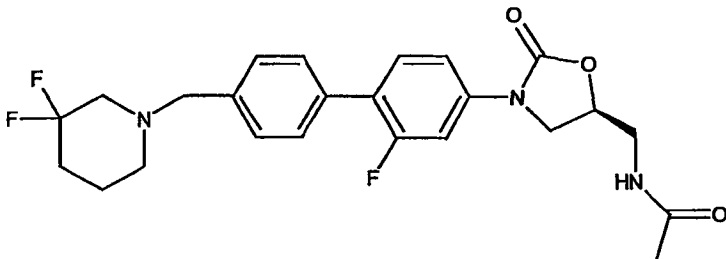
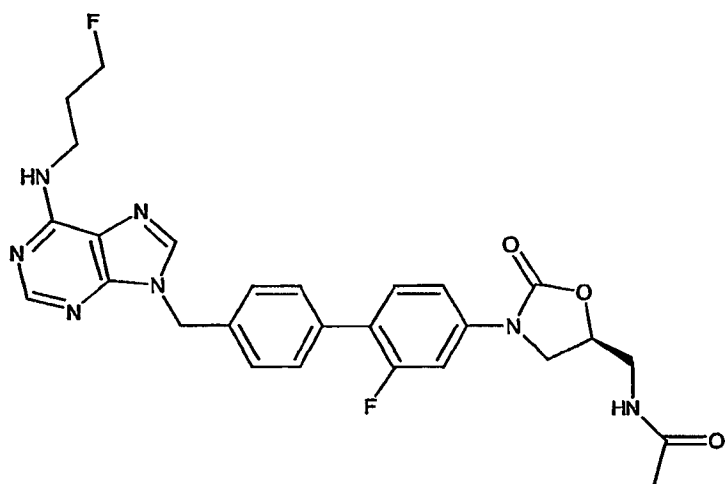
Número de Compuesto	Estructura
1073	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-hidroxi-1-(R)-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1074	
	N-(3-{4-[1-(R)-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-hidroxi-etil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1075	
	N-(3-{4'-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-1-(S)-hidroxi-etil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1076	
	N-{3-[3-Fluoro-4-(6-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

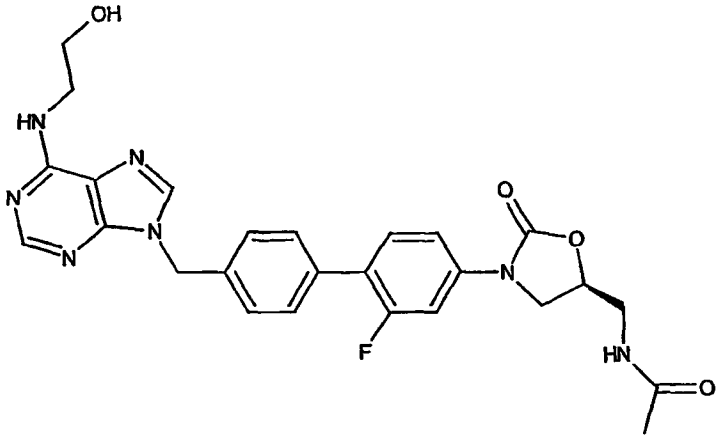
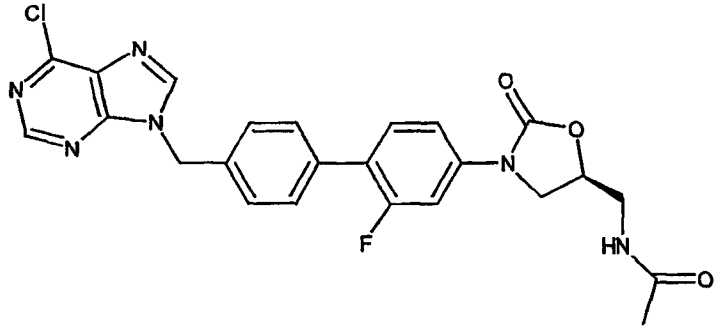
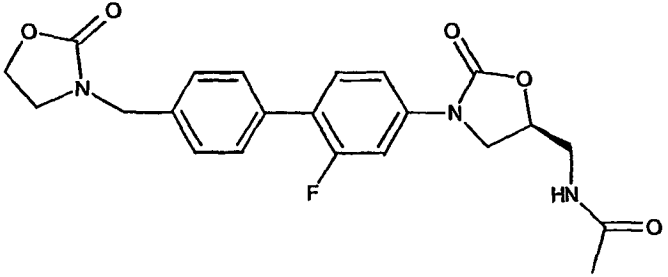
Número de Compuesto	Estructura
1077	
	N-{3-[3-Fluoro-4-(6-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1078	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-metilsulfanil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1079	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-metilsulfanil-tetrazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1080	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-metilsulfanil-tetrazol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

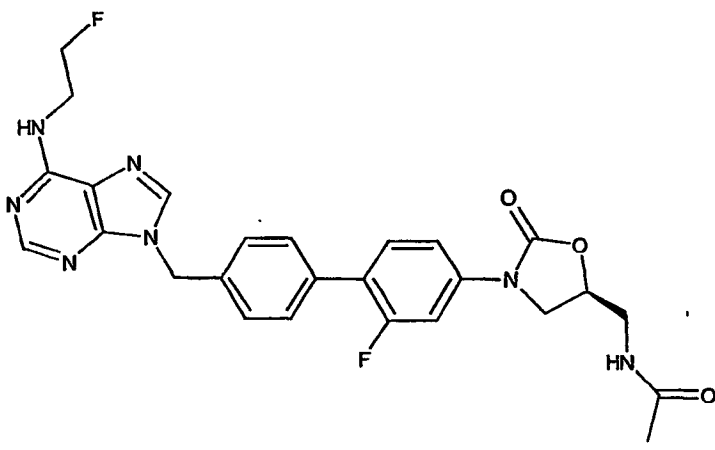
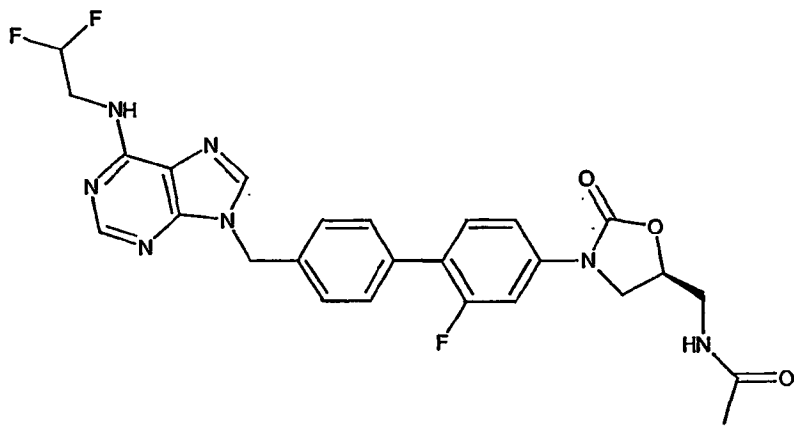
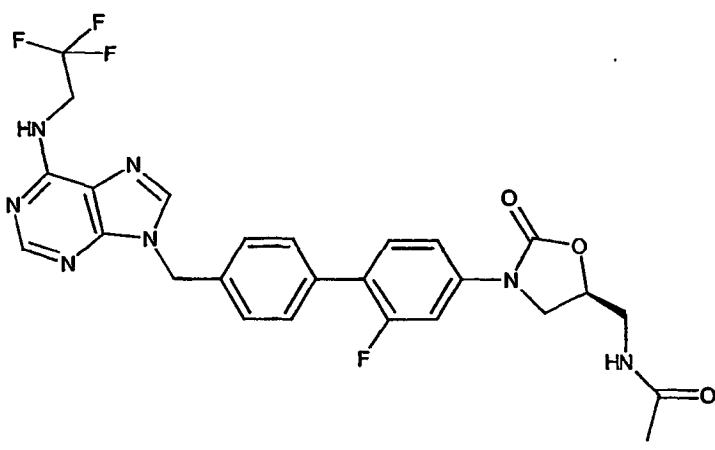
Número de Compuesto	Estructura
1081	
	N-{3-[4-(5-Etilsulfanil-tetrazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1082	
	N-{3-[4'-(5-Etilsulfanil-tetrazol-2-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1083	
	N-{3-[4-(5-Cloro-tetrazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1084	
	3-(2-Fluoro-4'-imidazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-5-(R)-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
1085	
	3-(2-Fluoro-4'-pirazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-5-(R)-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona

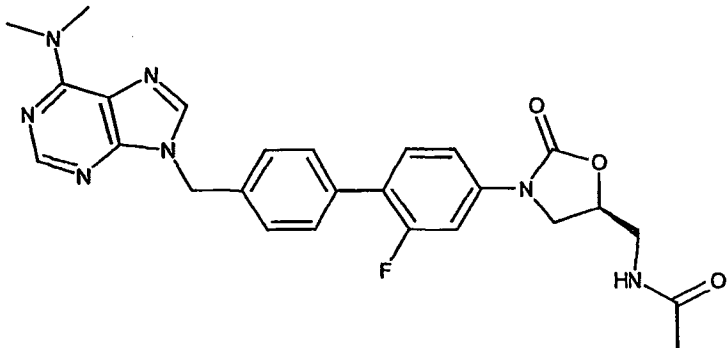
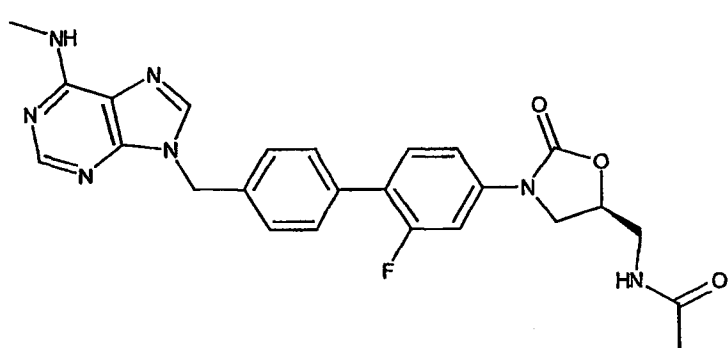
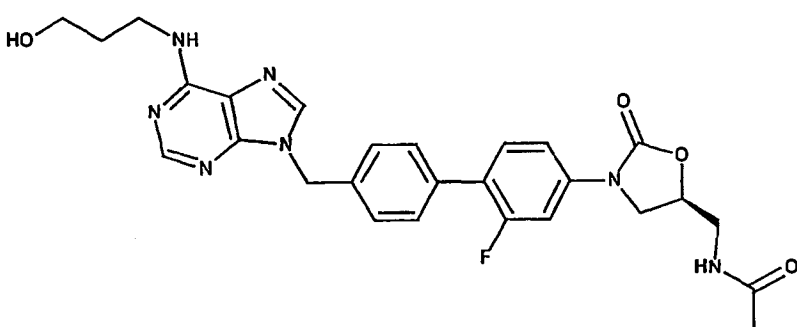
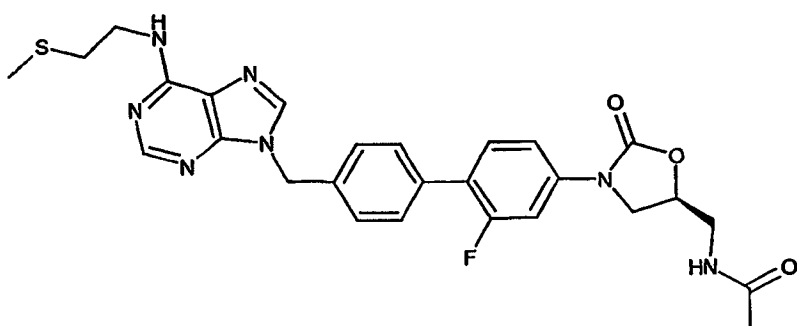
Número de Compuesto	Estructura
1086	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1087	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3-(S)-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1088	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3-(R)-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1089	
	N-{3-[2,6-Difluoro-4'-(4-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1090	
	N-[3-(4'-Azetidin-1-ilmetil-2-fluoro-bifenil-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

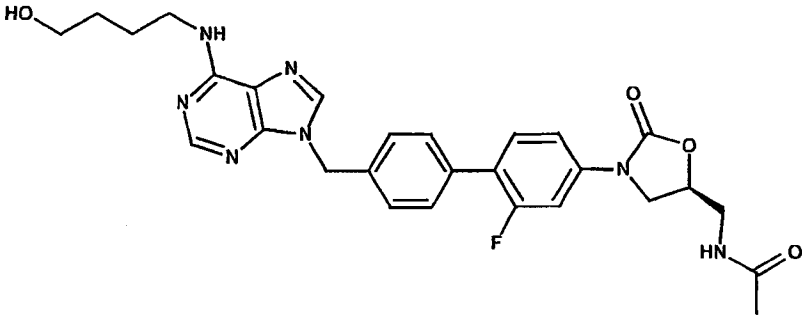
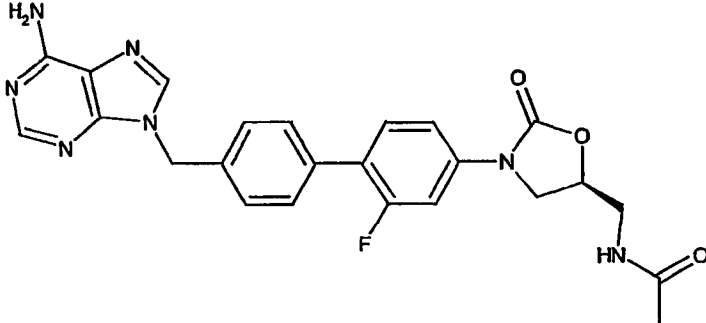
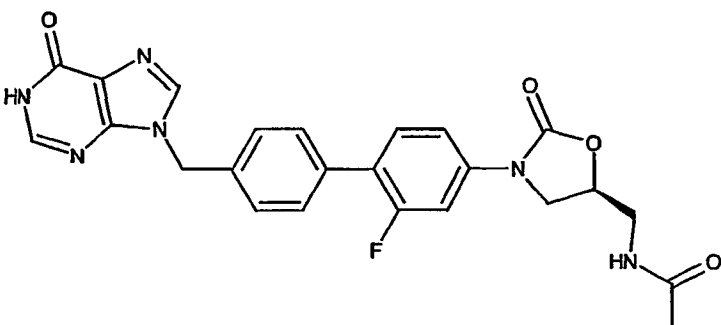
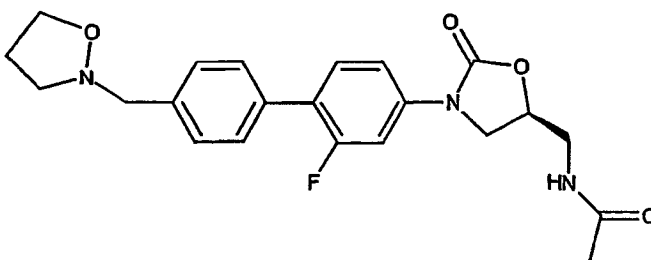
Número de Compuesto	Estructura
1091	
	N-{3-[4-(3(R)-Amino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1092	
	N-{3-[4'-(3(S)-Amino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1093	
	1-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-pirrolidin-3-(R/S)-carboxílicoacidamida
1094	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1095	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-fluorometil-2-oxo-oxazolidin-3-(R/S)ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

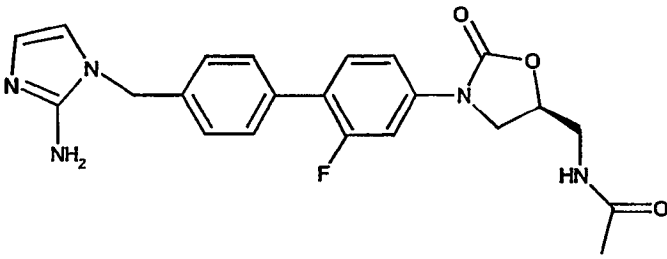
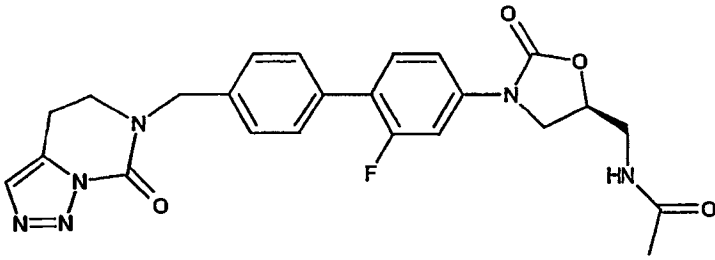
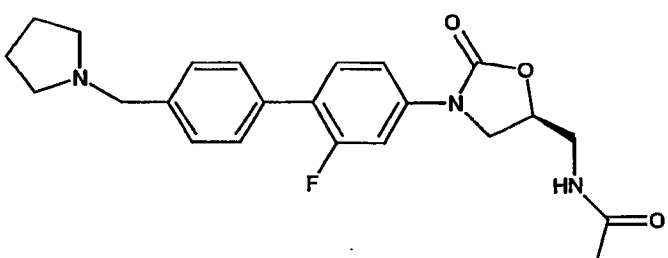
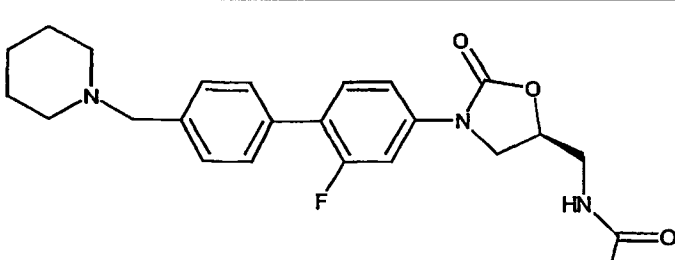
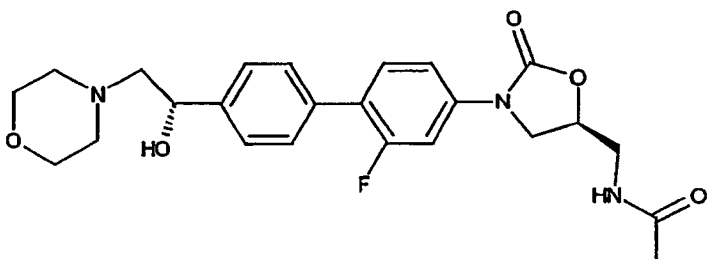
Número de Compuesto	Estructura
1096	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3-(R/S)-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1097	
	N-{3-[4'-(3,3-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1098	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[6-(3-fluoro-propilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

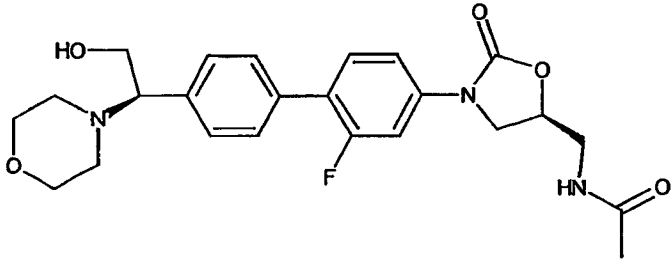
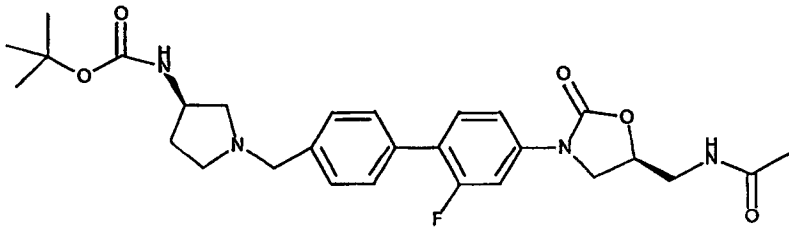
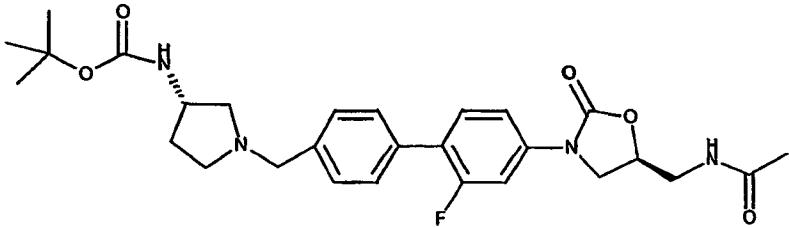
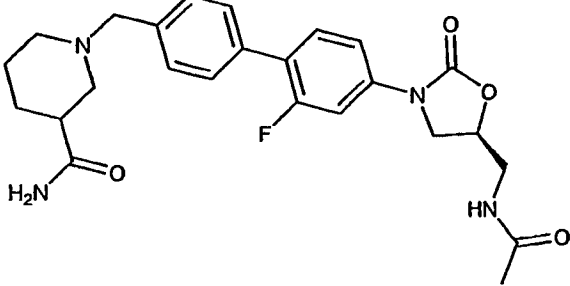
Número de Compuesto	Estructura
1099	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-[6-(2-hidroxi-etilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1100	
	N-{3-[4'-(6-Chloro-purin-9-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1101	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

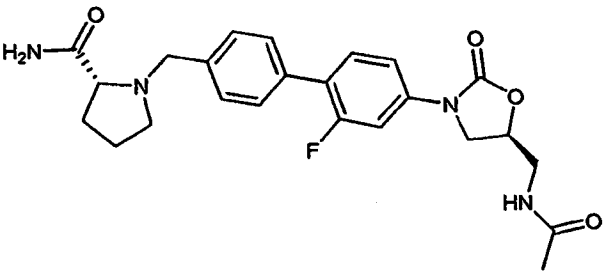
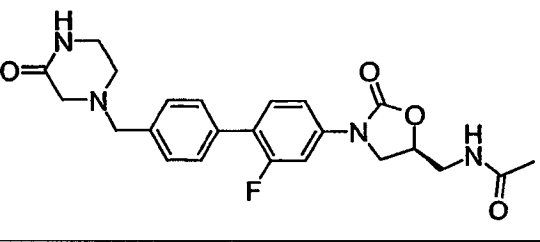
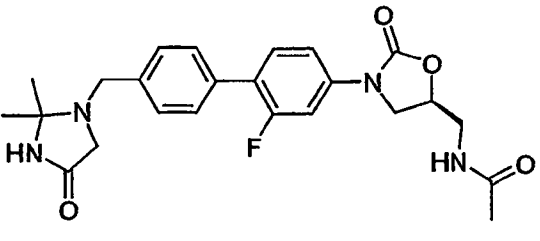
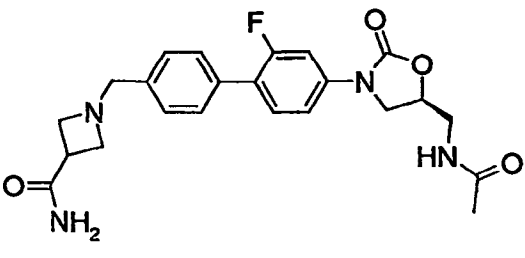
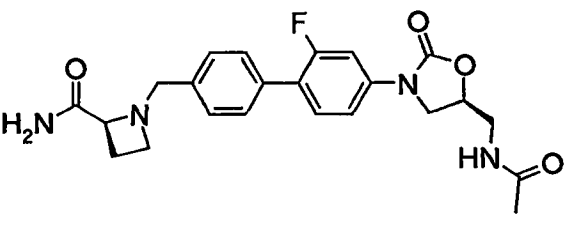
Número de Compuesto	Estructura
1102	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[6-(2-fluoro-etilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1103	
	N-(3-{4'-[6-(2,2-Difluoro-etilamino)-purin-9-ilmetil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1104	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[6-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

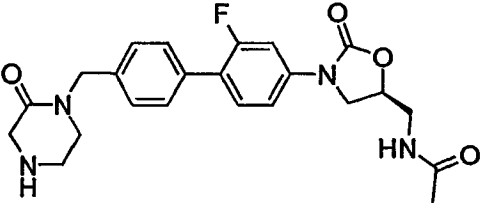
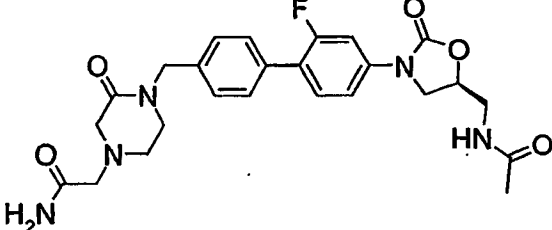
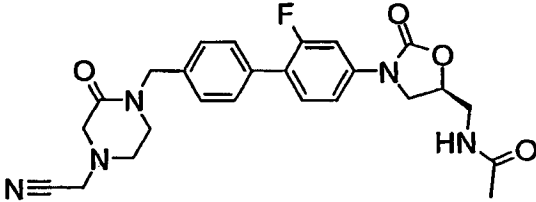
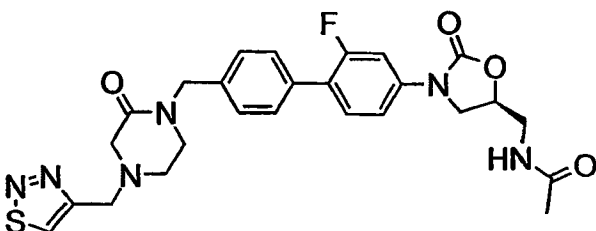
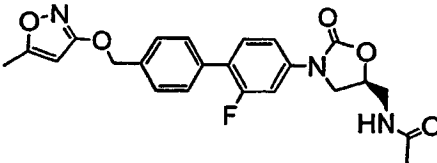
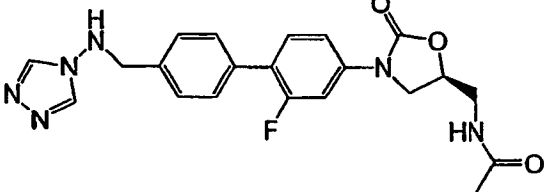
Número de Compuesto	Estructura
1105	
	N-{3-[4'-(6-Dimetilamino-purin-9-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1106	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(6-metilamino-purin-9-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1107	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[6-(3-hidroxi-propilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1108	

Número de Compuesto	Estructura
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[6-(2-metilsulfanil-etilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1109	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[6-(4-hidroxi-butilamino)-purin-9-ilmetil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
1110	
	N-{3-[4'-(6-Amino-purin-9-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1111	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1112	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-isoxazolidin-2-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

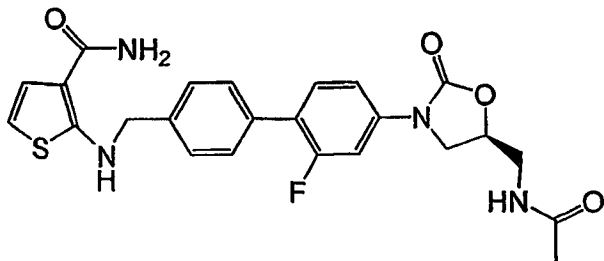
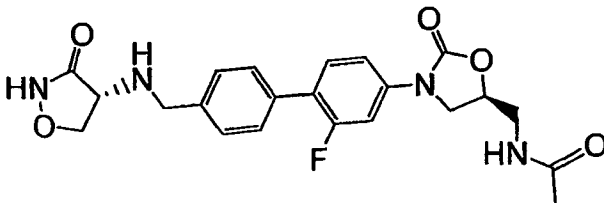
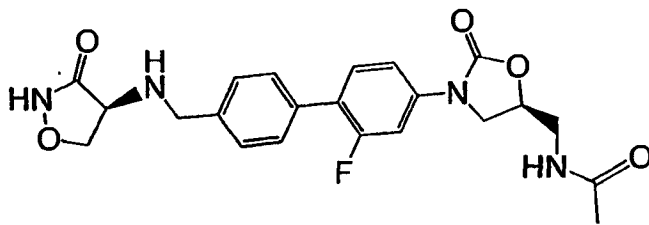
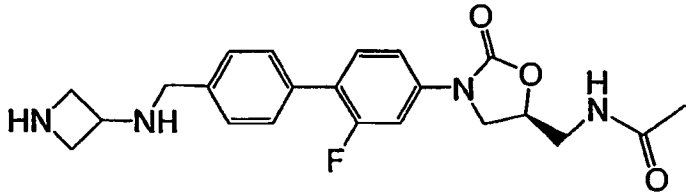
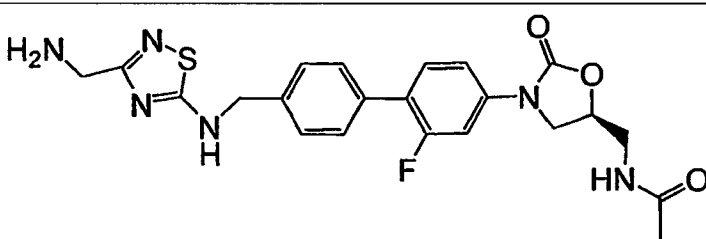
Número de Compuesto	Estructura
1113	
	N-{3-[4'-(2-Amino-imidazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1114	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(7-oxo-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-c]pirimidin-6-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1115	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-pirrolidin-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1116	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-piperidin-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
1117	

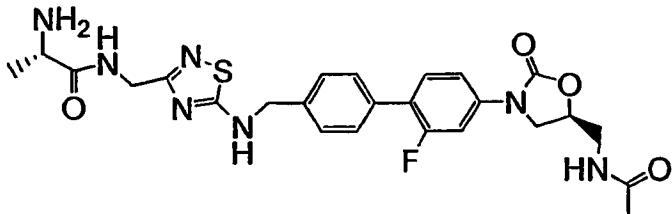
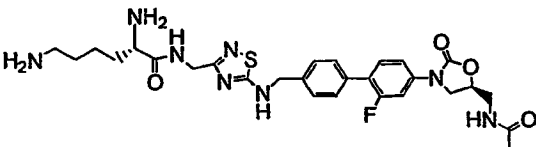
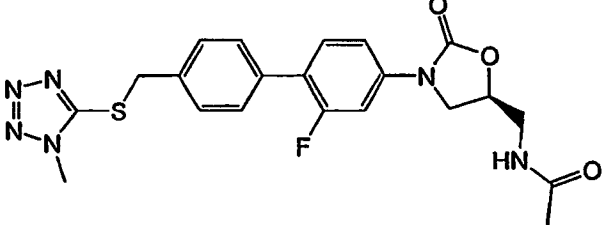
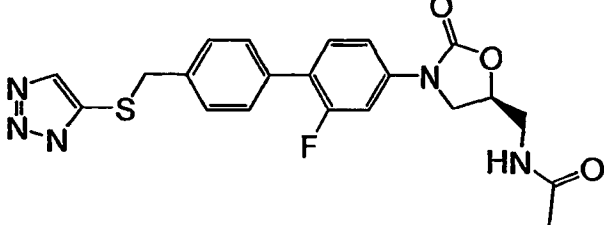
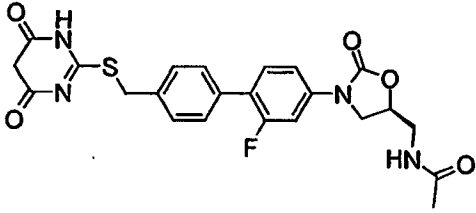
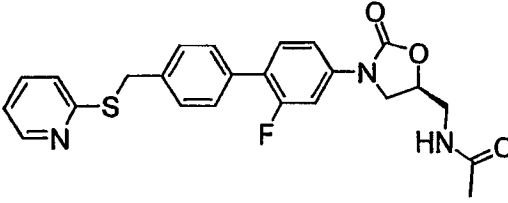
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(l-(S)-hidroxi-2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1118	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-hidroxi-1-(R)-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1119	
	Éster terc-butílico del ácido (1-{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-pirrolidin-3-(R)-il)-carbámico
1120	
	Éster terc-butílico del ácido (1-{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-pirrolidin-3-(S)-il)-carbámico
1121	
	Amida del ácido 1-{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-piperidin-3-(R/S)-carboxílico

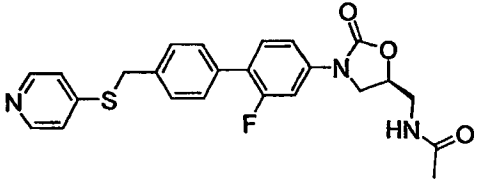
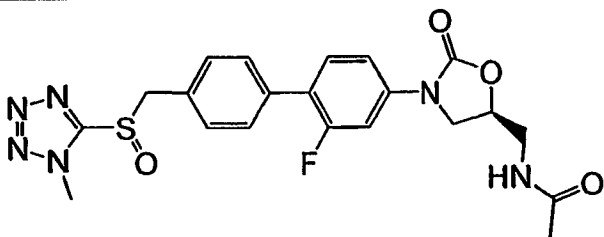
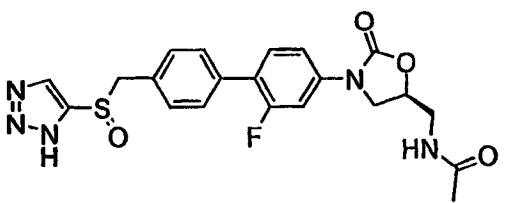
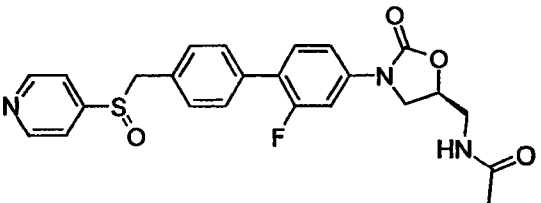
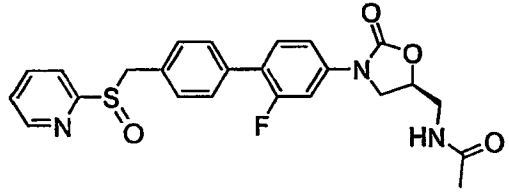
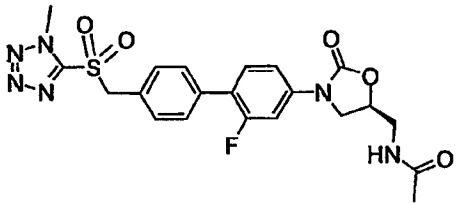
Número de Compuesto	Estructura
1122	
	Amida del ácido 1-{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-pirrolidin-2-(S)-carboxílico
1123	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3-oxo-piperazin-1-ylmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1124	
	N-{3-[4'-(2,2-Dimetil-4-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1125	
	Amida del ácido 1-{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-azetidin-3-(R/S)-carboxílico
1126	
	Amida del ácido 1-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-azetidin-2-carboxílico

Número de Compuesto	Estructura
1127	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1128	
	2-(4-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-3-oxo-piperazin-1-il)-acetamida
1129	
	N-{3-[4'-(4-Cianometil-2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
1130	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-oxo-4-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2001	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(5-metil-isoxazol-3-iloximetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2002	

Número de Compuesto	Estructura
	N-(3-[2-Fluoro-4'-([1,2,4]triazol-4-ilaminometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2003	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-metil-isoxazol-5-ilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2004	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2005	
	Éster etílico del ácido 4-({4'-[5-(S)-(Acetilamiiio-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-piperidin-1-carboxílico
2006	
	N-(3-{4'-[(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2007	
	2-({4'-[5-(S)-(Acetilanaino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-benzamida

Número de Compuesto	Estructura
2008	
	Amida del ácido 2-({4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-tiofeno-3-carboxílico
2009	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-oxo-isoxazolidin-4(R)-ilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2010	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-oxo-isoxazolidin-4(S)-ilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2011	
	N-(3-{4'-(Azetidin-3(R/S)-ilaminometil)-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2012	
	N-(3-{4-[(3-Aminometil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

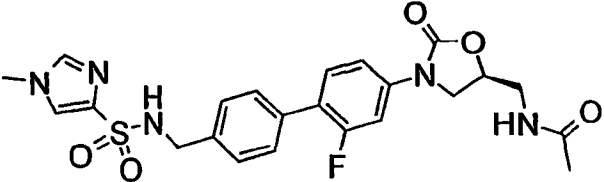
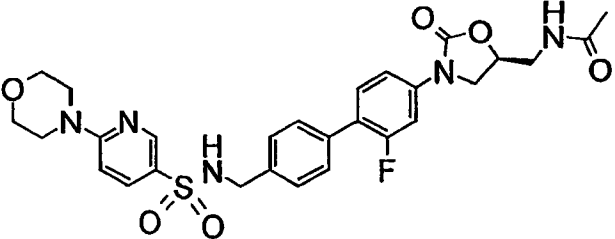
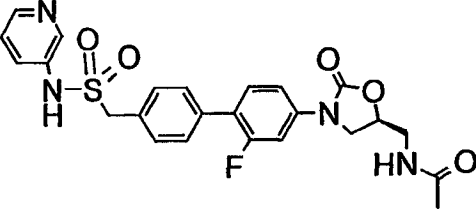
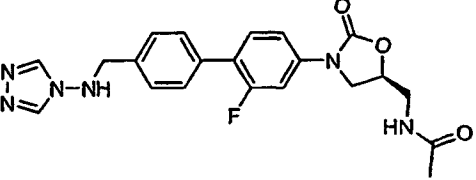
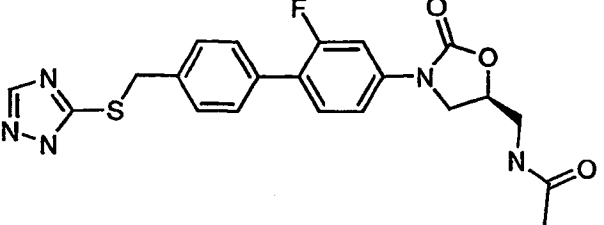
Número de Compuesto	Estructura
2013	
2014	
2015	
2016	
2017	
2018	

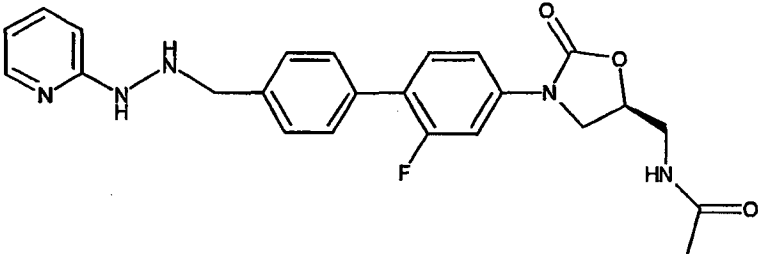
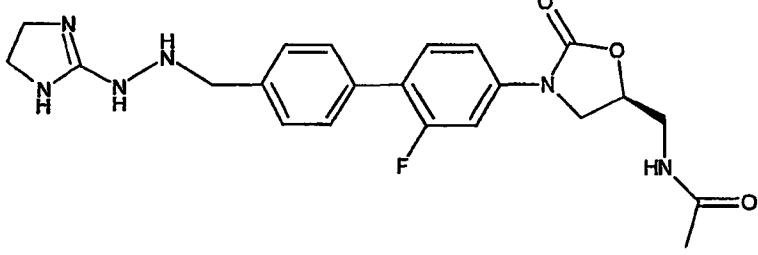
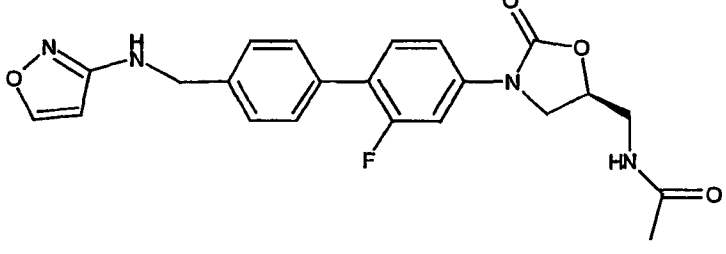
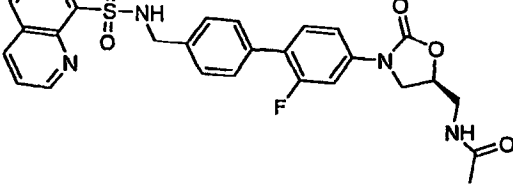
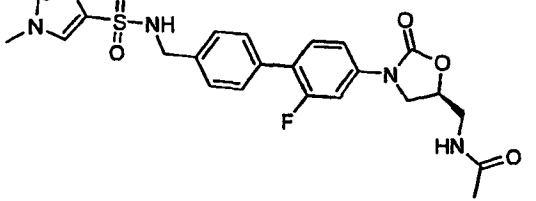
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(piridin-2-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2019	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(piridin-4-ilsulfanyhnetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2020	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1-metil-1H-tetrazol-5-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2021	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3H-[1,2,3]triazol-4-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2022	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(piridin-4-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2023	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(piridiii-2-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2024	

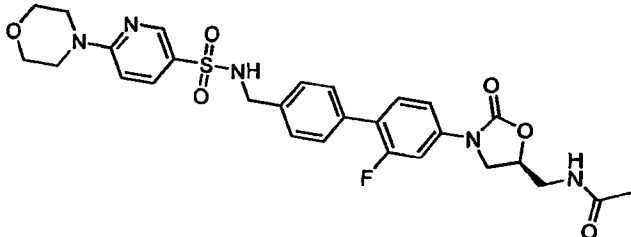
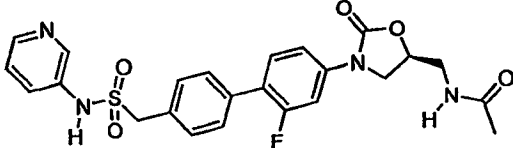
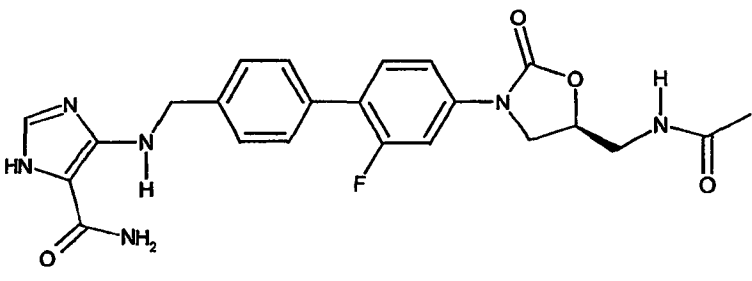
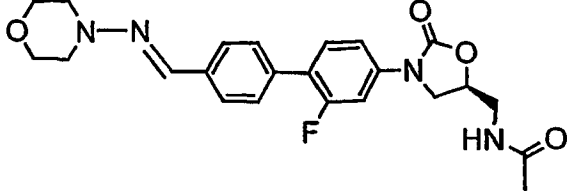
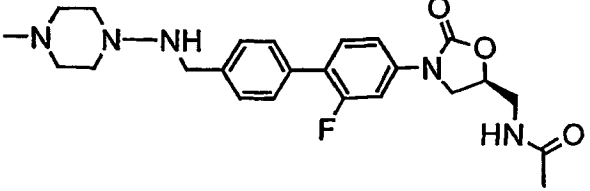
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1-metil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2025	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3H-[1,2,3]triazol-4-sulfonilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2026	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-etil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2027	
	N-(3-{4'-[1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-tetrazol-5-ilsulfanilmetil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2028	
	N-{3-[4-(5-Amino-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2029	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-([1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2030	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(tiazol-2-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

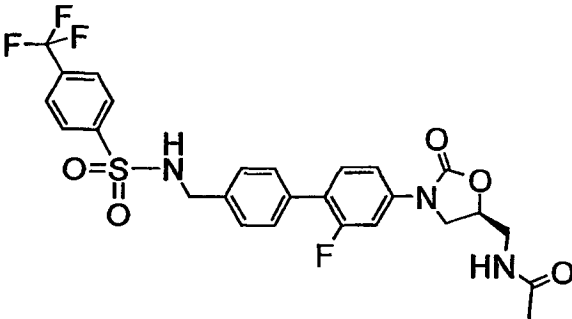
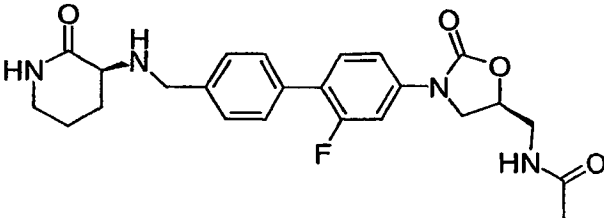
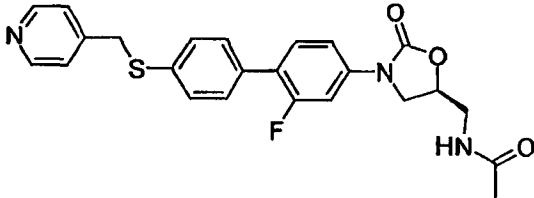
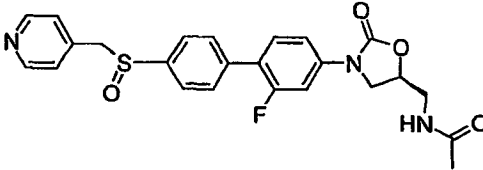
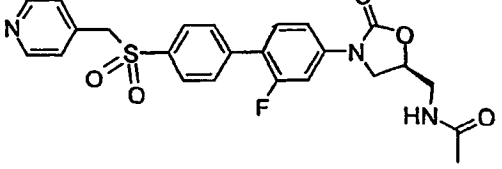
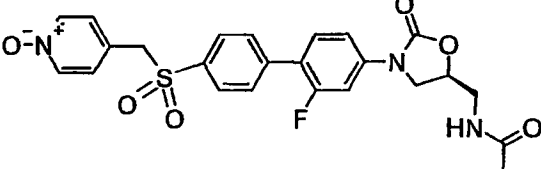
Número de Compuesto	Estructura
2031	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-metil-tiazol-2-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2032	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2033	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2034	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-metil-2H-[1,5,2,4]triazol-3-ilsulfaiilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2035	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-[(1,3,4)tiadiazol-2-sulfanilmetil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2036	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(tiazol-2-sulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
2037	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(4-metil-tiazol-2-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2038	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1H-imidazol-2-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2039	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-sulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2040	
	N-(3-[3-Fluoro-4-[6-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanilmetil)-piridin-3-il]-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2041	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(piridin-2-il-hidrazonometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2042	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-hidrazonometil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

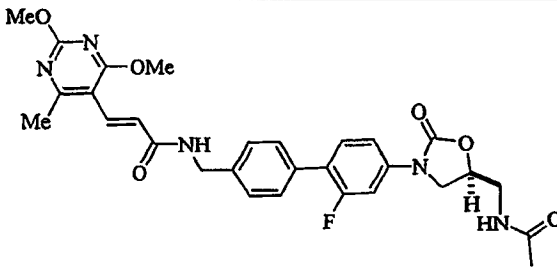
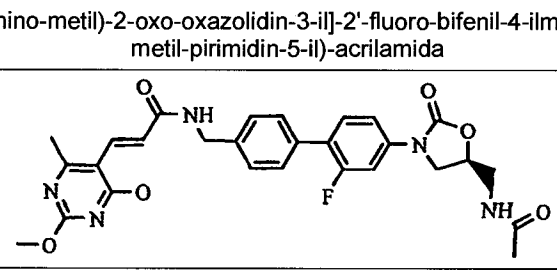
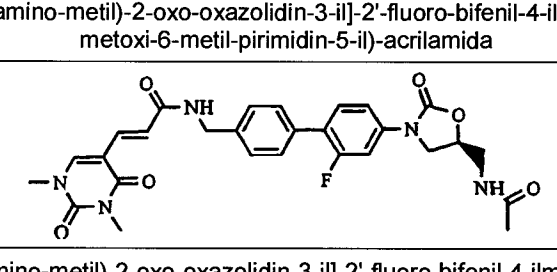
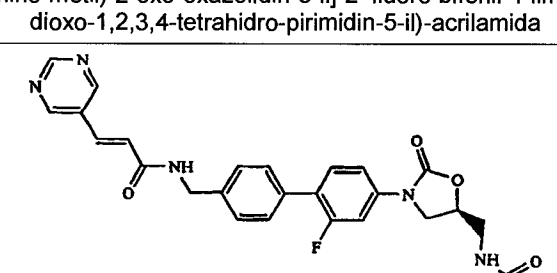
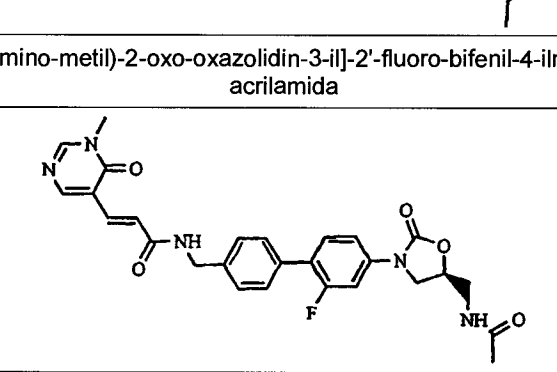
Número de Compuesto	Estructura
2043	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2044	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2045	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(piridin-3-ilsulfamoilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2046	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(1,2,4]triazol-4-ilaminometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2047	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
2048	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(N'-piridin-2-il-hidrazinometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2049	
	N-(3-{4'-[N'-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazinometil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2050	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(isoxazol-3-ilaminometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2051	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(quinoline-8-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2052	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

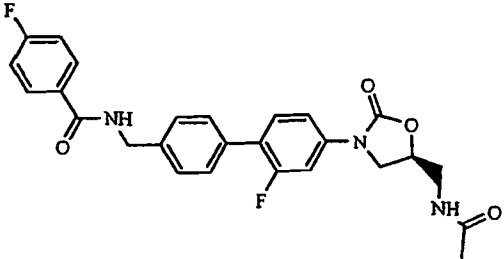
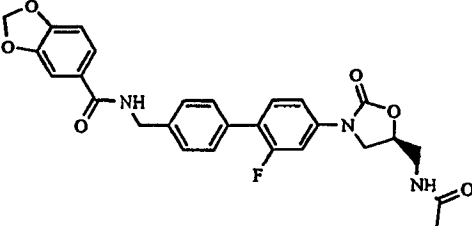
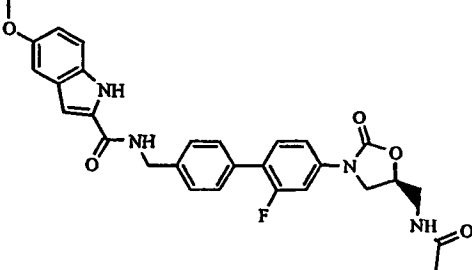
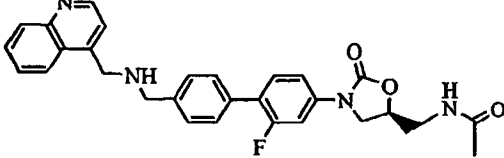
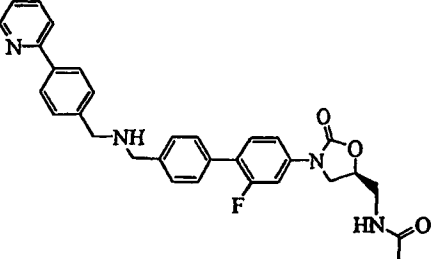
Número de Compuesto	Estructura
2053	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2054	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-piridin-3-ilsulfamoilmetil]-bifenil-4-il}2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}acetamida
2055	
	5-({4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-3H-imidazol-4-carboxílico Amida del ácido
2056	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(morfolin-4-iliminometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
2057	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(4-metil-piperazin-1-ilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

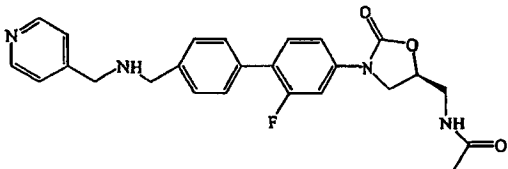
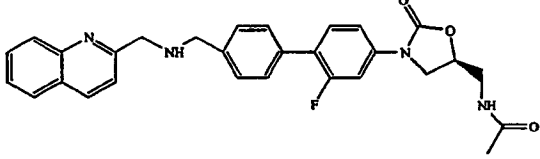
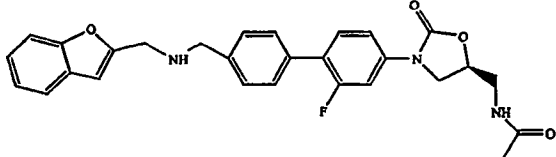
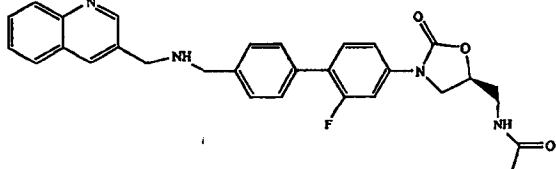
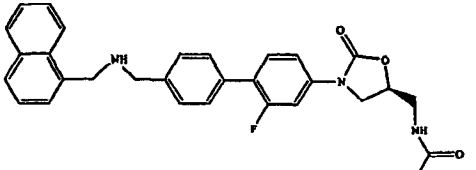
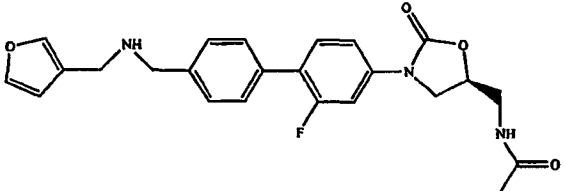
Número de Compuesto	Estructura
2058	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
2059	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(2-oxo-piperidin-3-(S)-ilainino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
3001	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetilsulfanil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
3002	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetanosulfonil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
3003	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetanosulfonil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
3004	

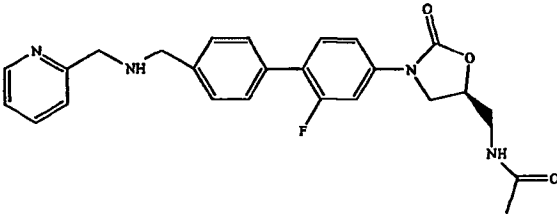
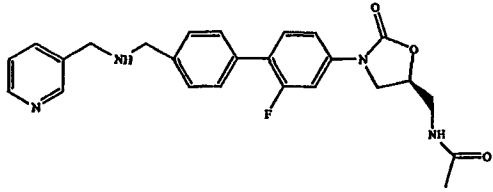
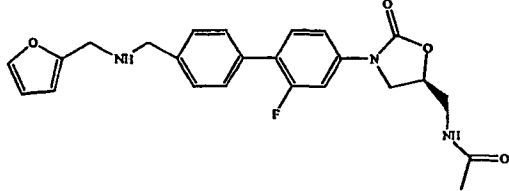
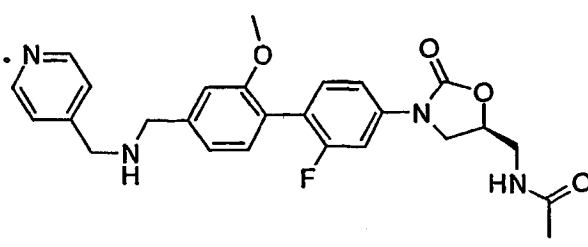
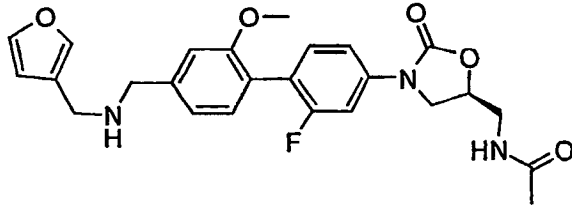
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1-oxi-piridin-4-ilmetanosulfonil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
3005	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetil)-sulfamoil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazoidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
3006	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
3007	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
4001	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-3-(6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-acrilamida
4002	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-3-piridin-3-il-acrilamida

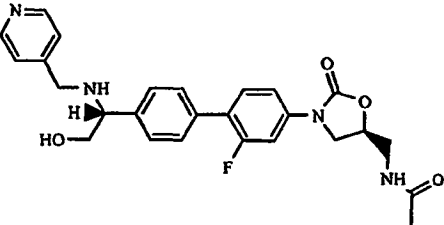
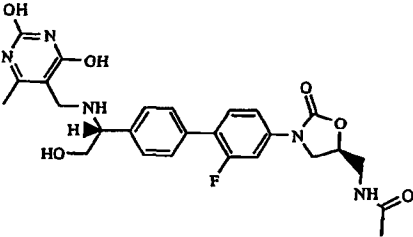
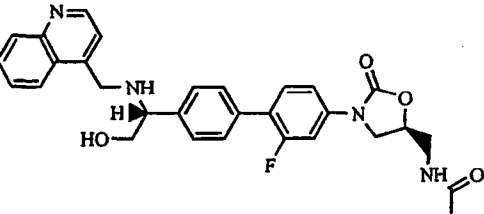
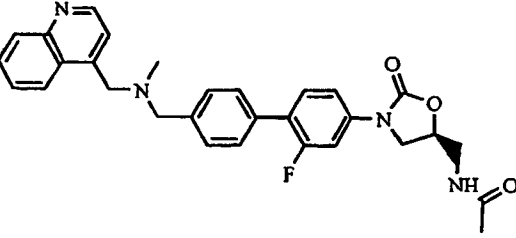
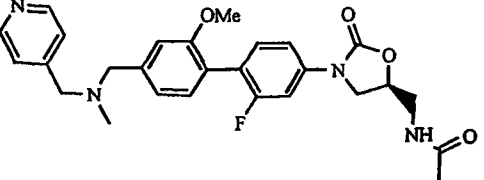
Número de Compuesto	Estructura
4003	
4004	
4005	
4006	
4007	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-acrilamida

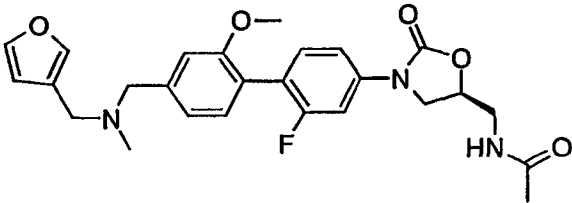
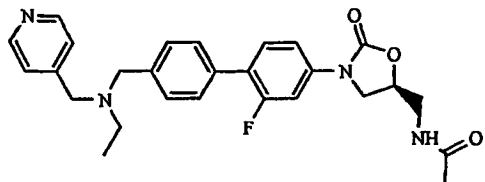
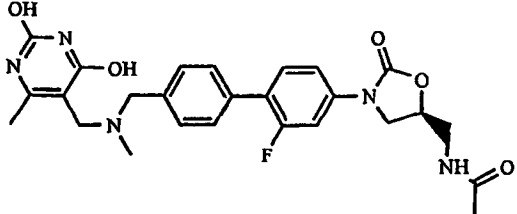
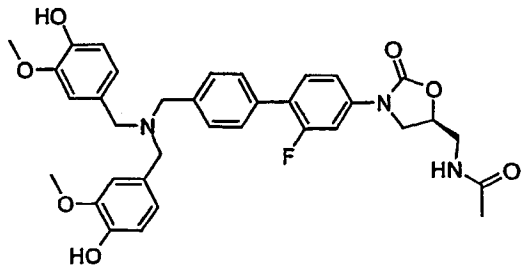
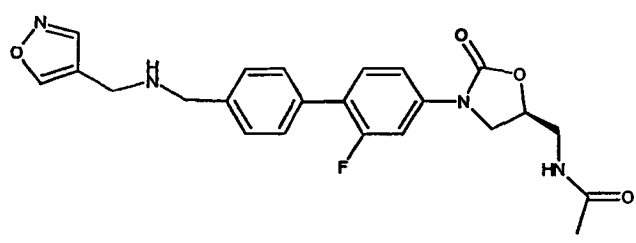
Número de Compuesto	Estructura
4008	
	Quinolin-4-carboxílicoacid{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida
4009	
	Quinolin-3-carboxílicoacid{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida
4010	
	l-Metil-1H-pirrol-2-carboxílicoacid{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida
4011	
	{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico
4012	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-3-metanosulfonyl-benzamida

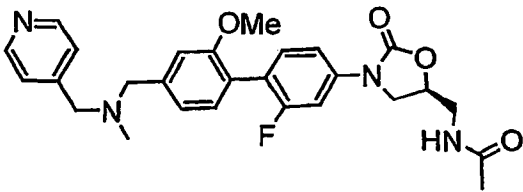
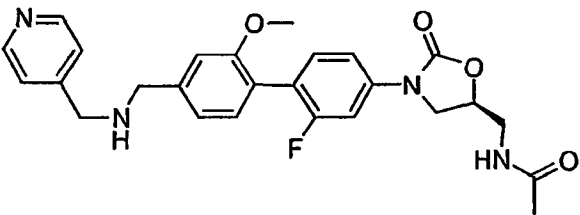
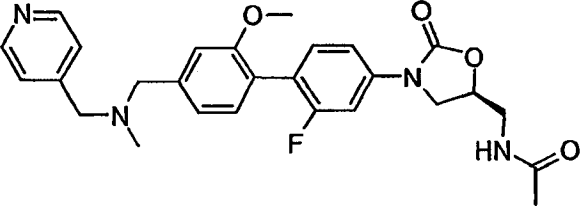
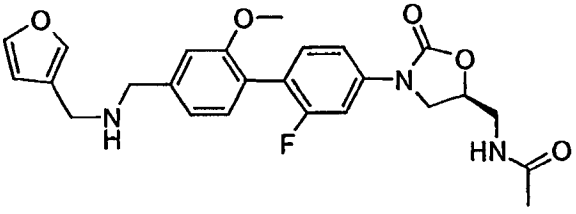
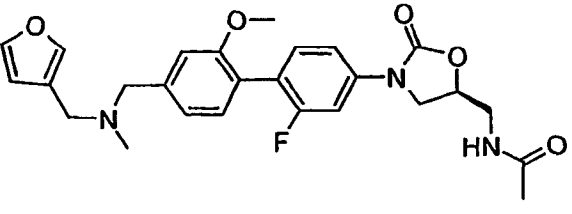
Número de Compuesto	Estructura
4013	
4014	
4015	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido 5-metoxi-1H-indolo-2-carboxílico
4016	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4017	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(4-piridin-2-il-bencilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

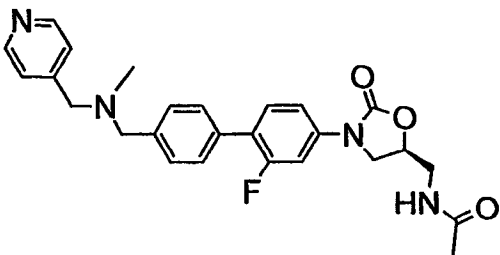
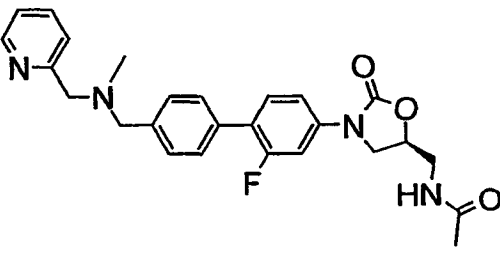
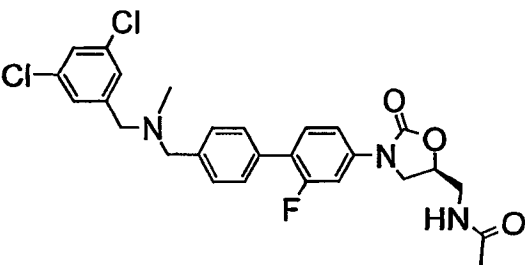
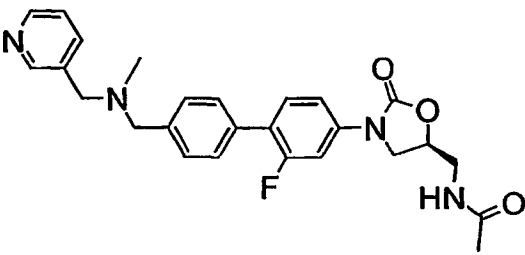
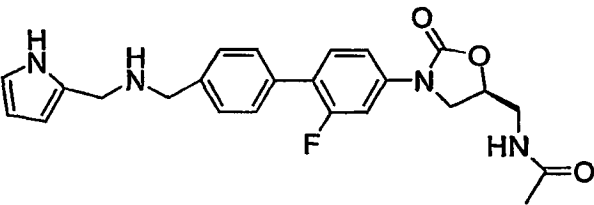
Número de Compuesto	Estructura
4018	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4019	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4020	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4021	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4022	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4023	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(furan-3-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4024	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4025	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4026	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4027	
	N-[3-(2-Fluoro-2'-metoxi-4'-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4028	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(furan-3-ilmetil)-amino]-metil)-2'-metoxi-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

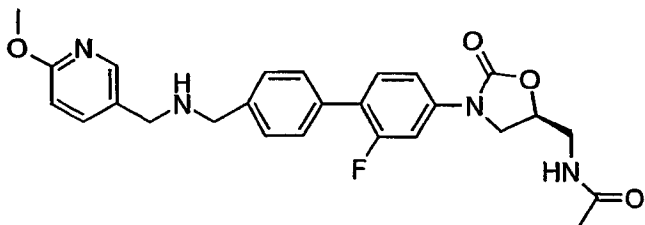
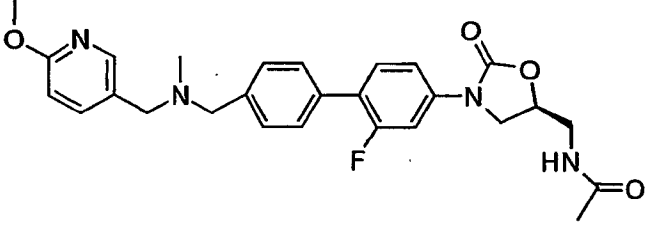
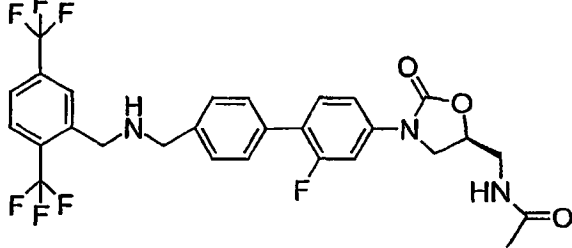
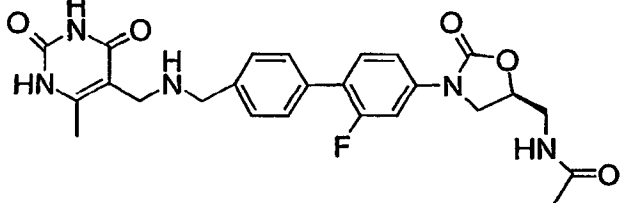
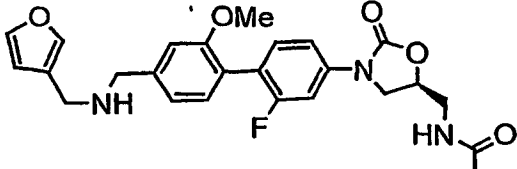
Número de Compuesto	Estructura
4029	
4030	
4031	
4032	
4033	
	N-(3-{2-Fluoro-2'-metoxi-4'-[(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

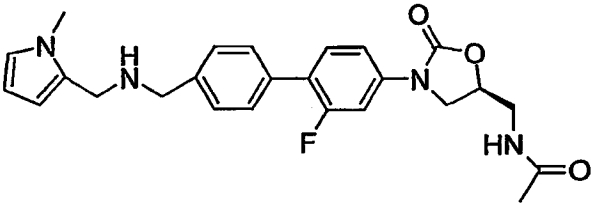
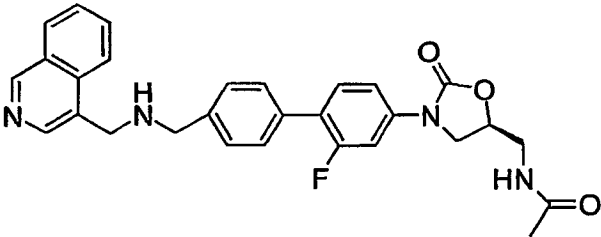
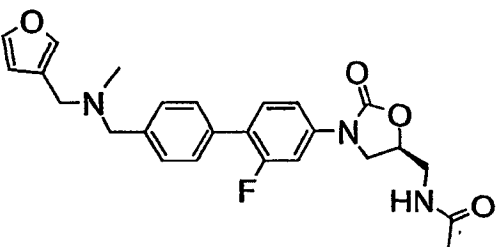
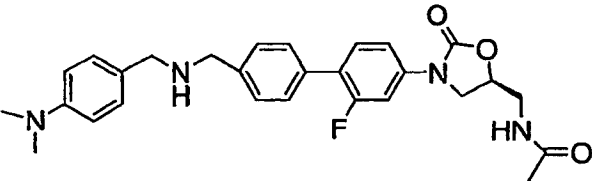
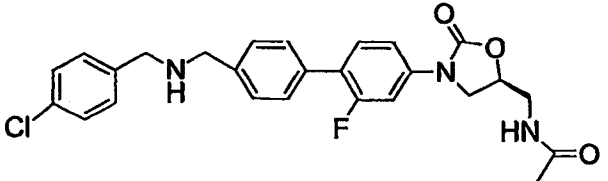
Número de Compuesto	Estructura
4034	
4035	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(furan-3-ylmethyl-metil-aimno)-metil]-2'-metoxi-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida 
	N-(3-{4'-[(Etil-piridin-4-ilmetil-amino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4036	
	N-[3-(4'-[[2,4-Dihidroxi-6-metil-pirimidin-5-ilmetil)-metil-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4037	
	N-[3-(4'-[[Bis-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4038	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[isoxazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

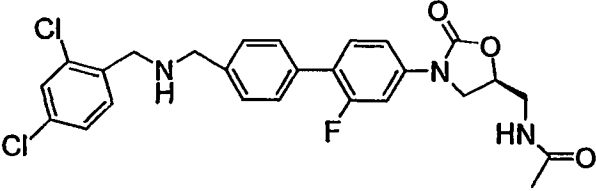
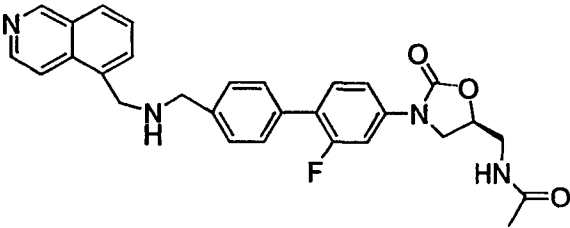
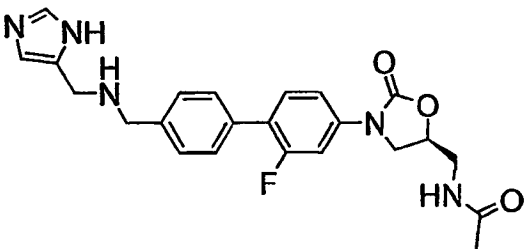
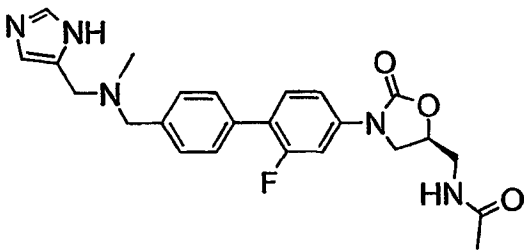
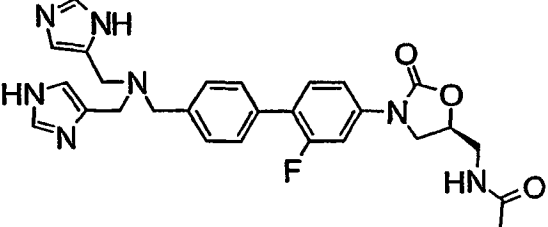
Número de Compuesto	Estructura
4039	
4040	
	N-[3-(2-Fluoro-2'-metoxi-4'-[[piridin-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4041	
	N-(3-(2-Fluoro-2'-metoxi-4'-[(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-methyl]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4042	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[furan-3-ilmetil]-amino]-metil]-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4043	
	N-(3-(2-Fluoro-4'-[(furan-3-ilmetil-metil-amino)-metil]-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

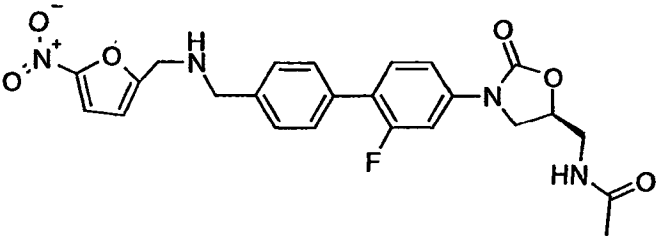
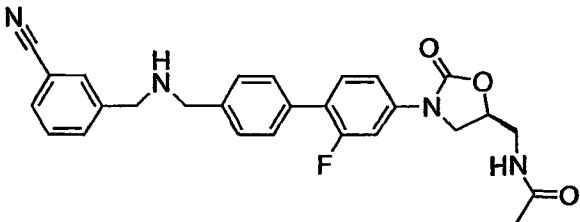
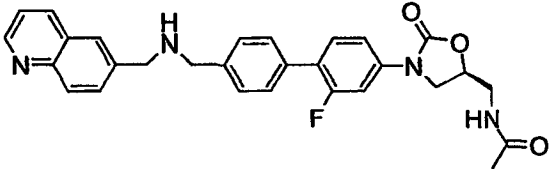
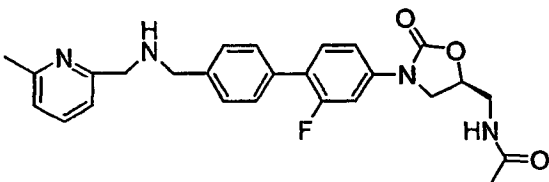
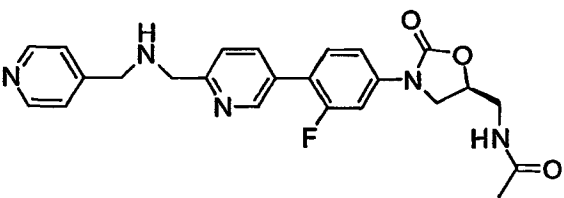
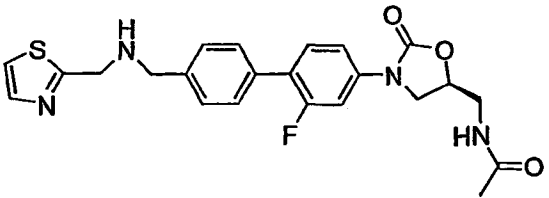
Número de Compuesto	Estructura
4044	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4045	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(metil-piridin-2-ilmetil-amino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4046	
	N-[3-(4'-[(3,5-Dicloro-bencil)-metil-amino]-metil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4047	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4048	

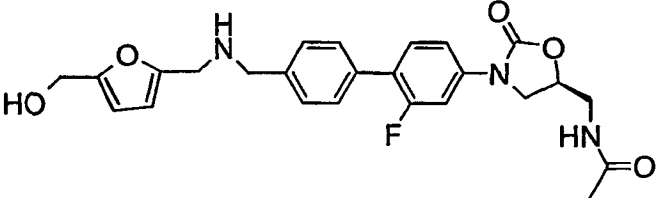
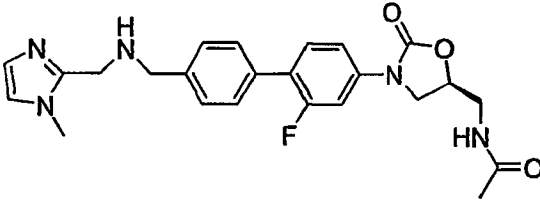
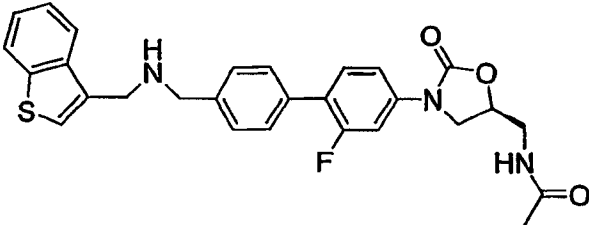
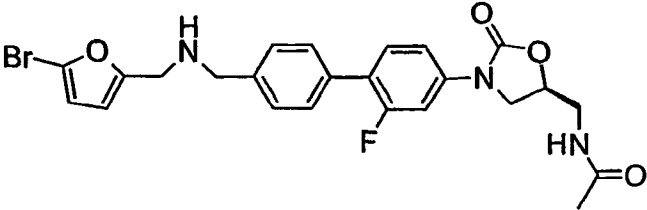
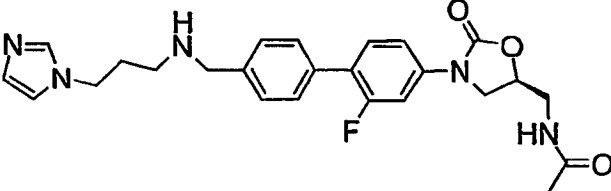
Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4049	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4050	
	1H-Indole-6-carboxilicoacid{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-metil-amida
4051	
	1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilicoacid{4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-metil-amida
4052	
	N-[3-[3-Fluoro-4-(5-[[[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-piridin-2-il]-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4053	
	N-[3-[3-Fluoro-4-(5-[[[(furan-3-ilmetil)-amino]-metil]-piridin-2-il]-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4054	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(6-metoxi-piridin-3-yhnetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4055	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4056	
	N-(3-{4'-[(2;5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4057	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4058	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(furan-3-ilmetil)-amino]-metil]-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

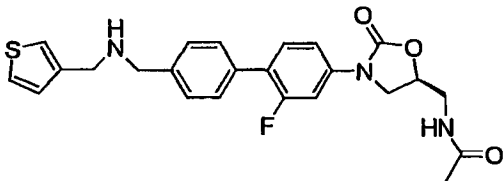
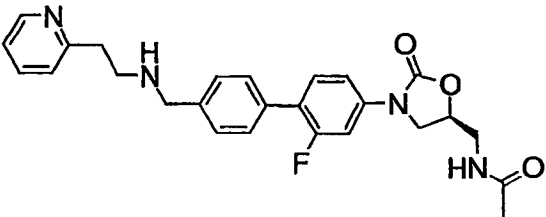
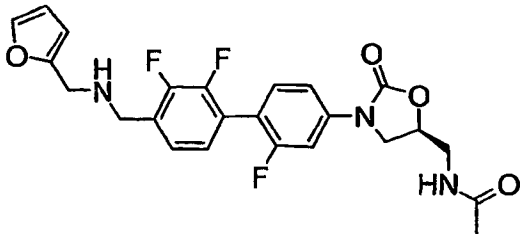
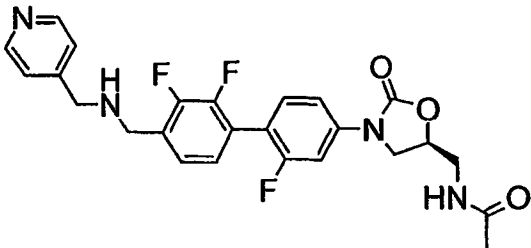
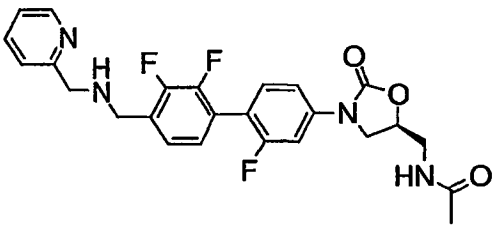
Número de Compuesto	Estructura
4059	
4060	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida 
4061	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(isoquinolin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida 
4062	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(furan-3-ilmetil-metil-amino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida 
4063	N-(3-{4'-[(4-Dimetilamino-bexizilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida 
	N-(3-{4'-[(4-Cloro-bencilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

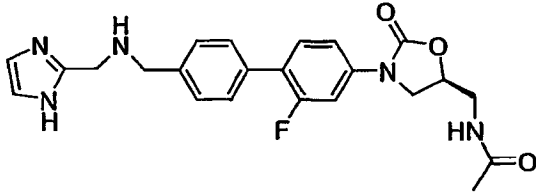
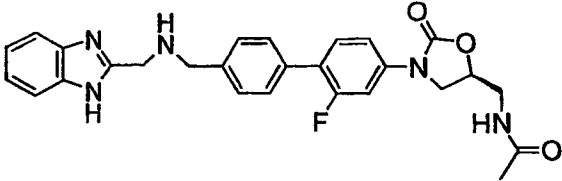
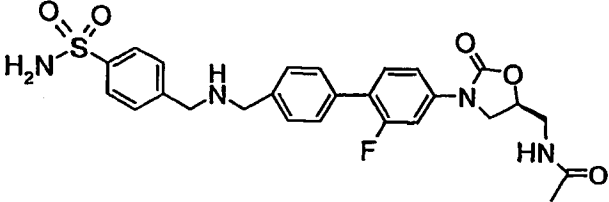
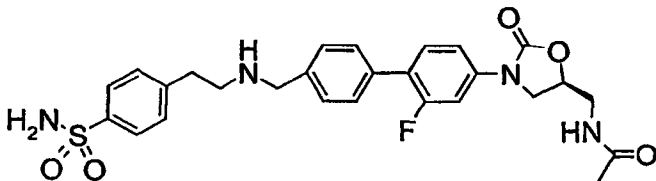
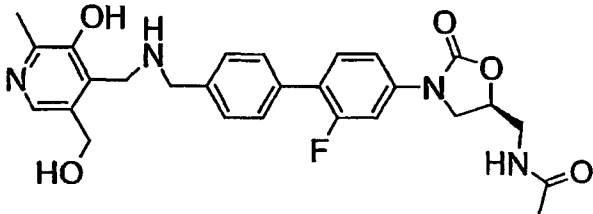
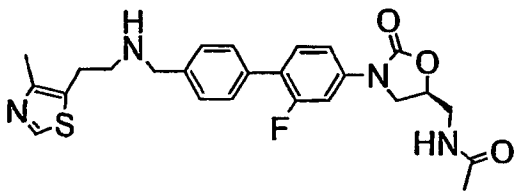
Número de Compuesto	Estructura
4064	
	N-(3-{4'-[(2,4-Dicloro-bencilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4065	
	N-[3-(2-Fluoro-4-[(isoquinolin-5-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4066	
	N-[3-(2-Fluoro-4-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4067	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-metil-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4068	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

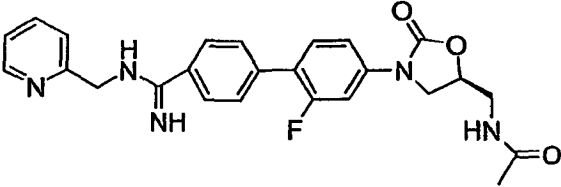
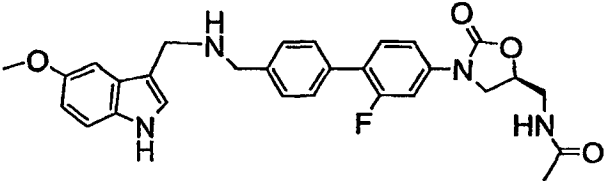
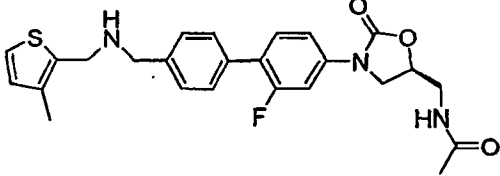
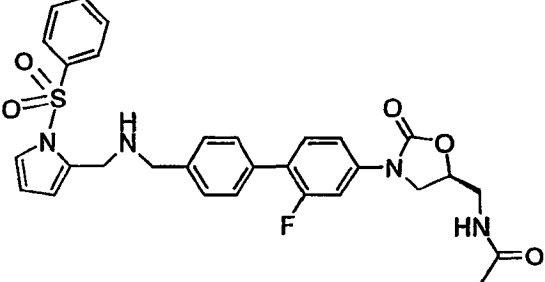
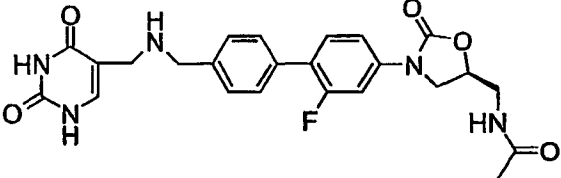
Número de Compuesto	Estructura
4069	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(5-nitro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4070	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(3-Ciano-bencilamino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4071	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(quinolin-6-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4072	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4073	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4074	

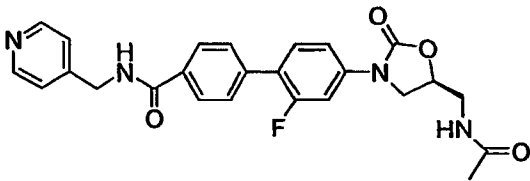
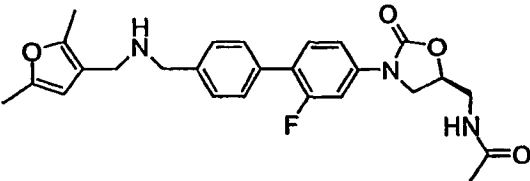
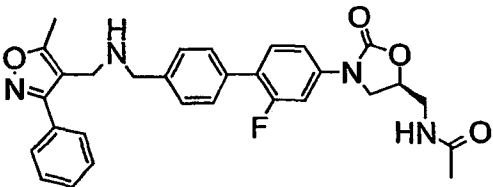
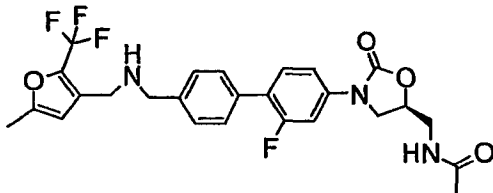
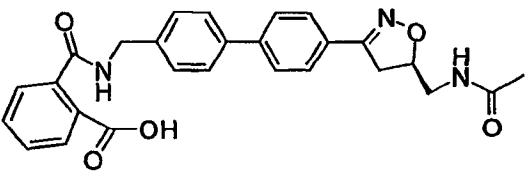
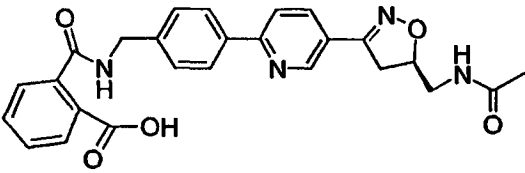
Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4075	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(5-hidroximetil-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4076	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4077	
	N-[3-(4'-{[(Benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-metil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4078	
	N-[3-(4'-{[(5-Bromo-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4079	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-ixnidazol-1-il-propilaxnino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

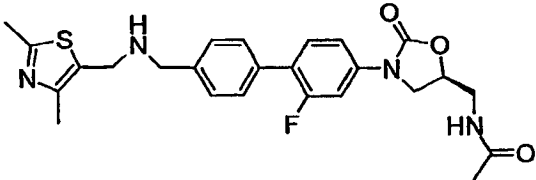
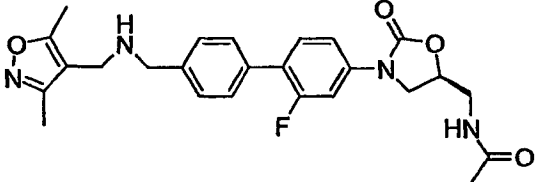
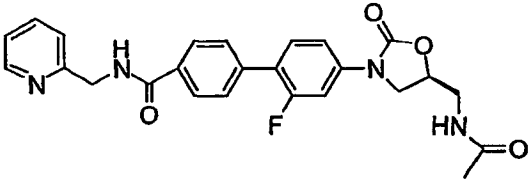
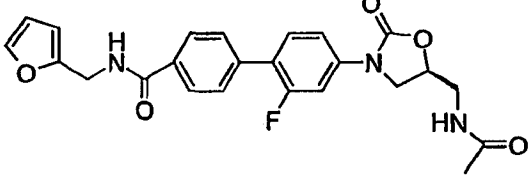
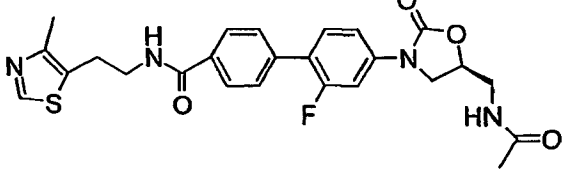
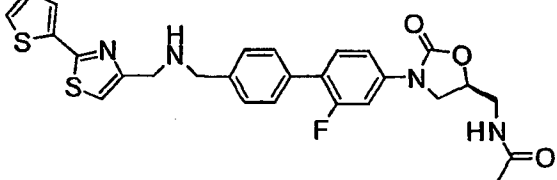
Número de Compuesto	Estructura
4080	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-(N-piridin-4-ilmetil-carbamimidoil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4081	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4082	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4083	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4084	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4085	

Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(4-[[[(4,5-Dimetil-furan-2-ilmetilil)-amhio]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4086	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4087	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4088	
	N-[2-Oxo-3-(2,2',3'-trifluoro-4'-[[[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4089	
	N-[2-Oxo-3-(2,2',3'-trifluoro-4'-[[[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4090	
	N-[2-Oxo-3-(2,2',3'-trifluoro-4'-[[[(piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

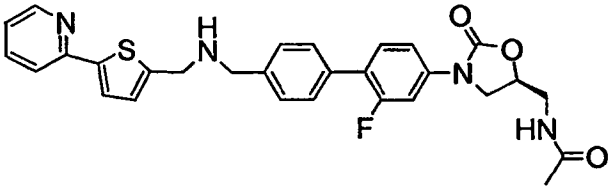
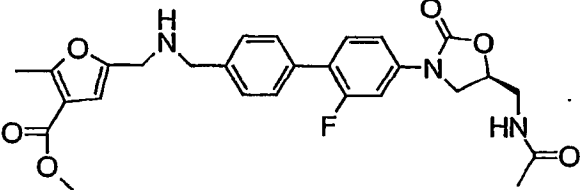
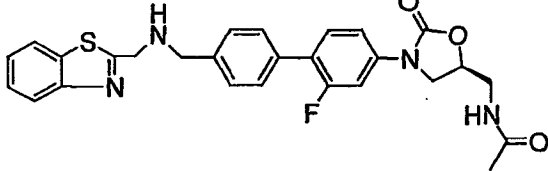
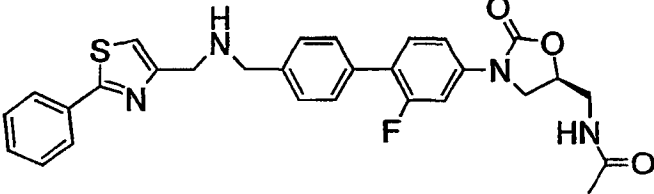
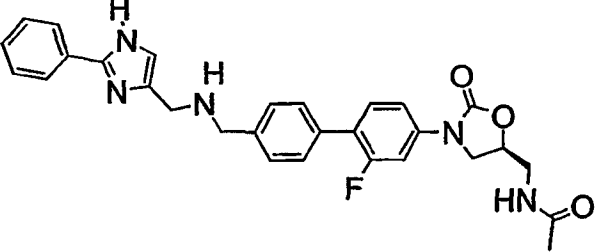
Número de Compuesto	Estructura
4091	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4092	
	N-[3-(4'-[[[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4093	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(4-sulfamoil-bencilainino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4094	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4095	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[3-hidroxi-5-hidroxi-2-metil-piridin-4-ilmetil]-araino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4096	

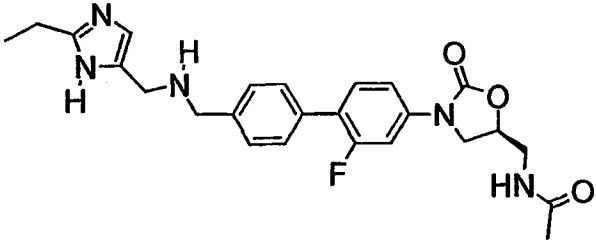
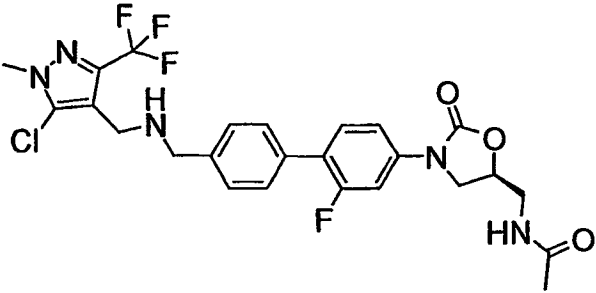
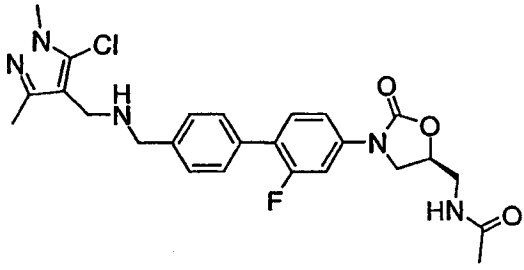
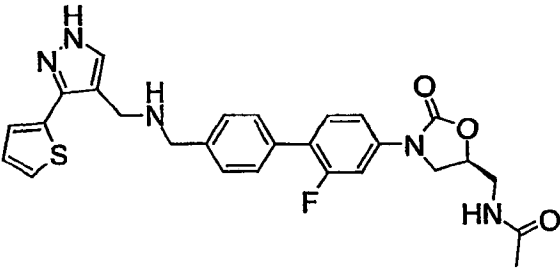
Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4097	
	N-[3-[2-Fluoro-4'-(N-piridin-2-ilmetil-carbamimidol)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4098	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[5-metil-1H-imidazol-3-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4099	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4100	
	N-[3-(4'-[[1-Benzenesulfonil-1H-pirrol-2-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4101	
	N-[3-(4'-[[2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

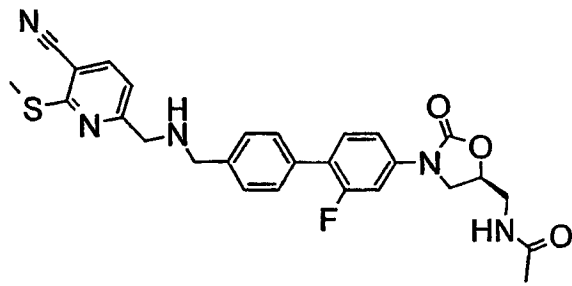
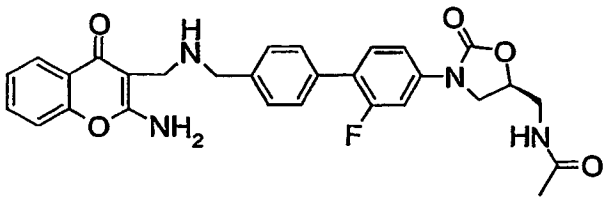
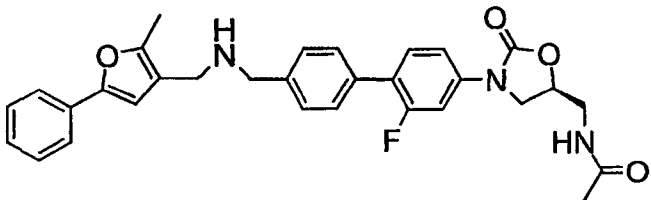
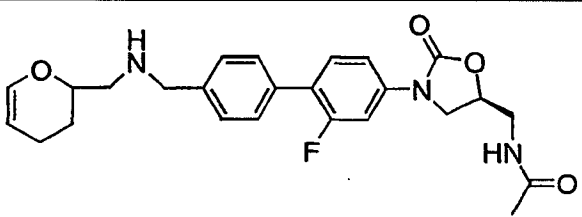
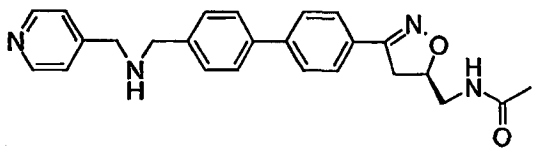
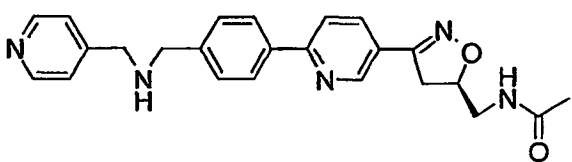
Número de Compuesto	Estructura
4102	
	4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílicoacid(piridin-4-ilmetil)-amida
4103	
	N-[3-(4'-{[(2,5-Dimetil-furan-3-ilmetil)-amino]-metil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4104	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4105	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4106	
	Ácido N-{4'-[5-(R)-(acetilamino-metil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-bifenil-4-ilmetil}-ftalámico
4107	
	Ácido N-(4-{5-[5-(R)-(acetilamino-metil)-4,5-(S)-dihidro-isoxazol-3-il]-piridin-2-il}-bencil)-ftalámico

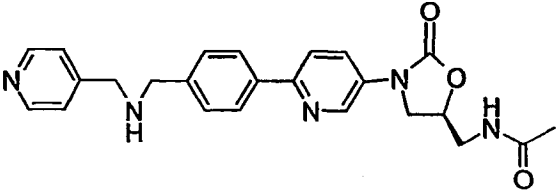
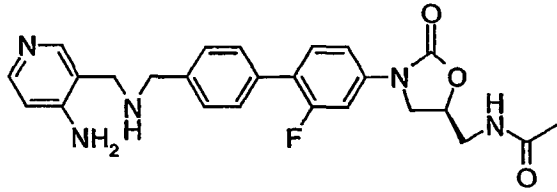
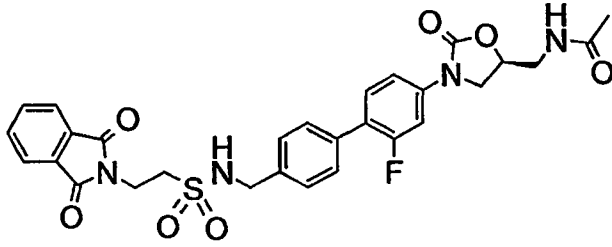
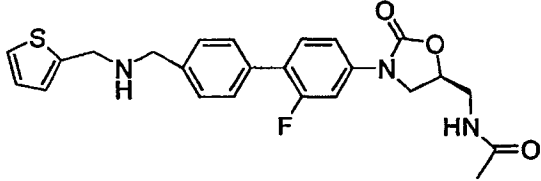
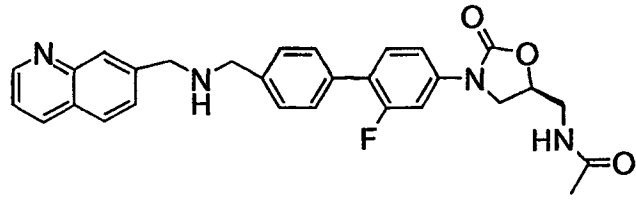
Número de Compuesto	Estructura
4108	
	N-[3-(4'-[(2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4109	
	N-[3-(4'-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4110	
	4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxilicoacid(piridin-2-ilmetil)-amida
4111	
	4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxilicoacid(furan-2-ilmetil)-amida
4112	
	[2-(4-Metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4113	

Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4-[[2-(tiofen-2-il-tiazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4114	
	N-[3-(2-Fluoro-4-[[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4115	
	(2-Piridin-2-il-etil)-amida del ácido 4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4116	
	[2-(3H-Imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4117	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(moifolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4118	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

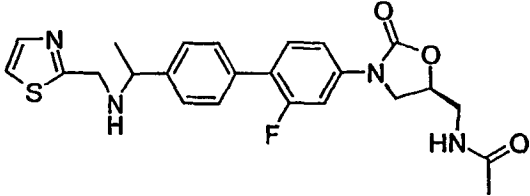
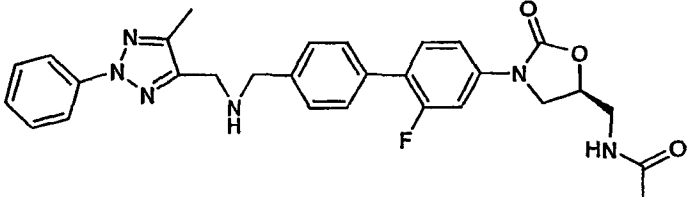
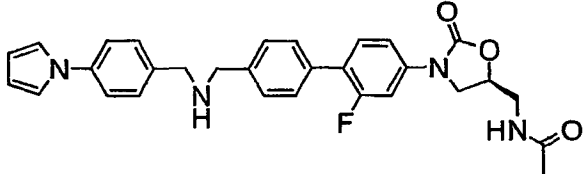
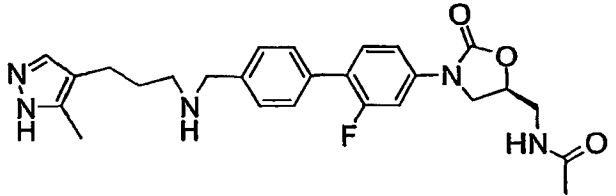
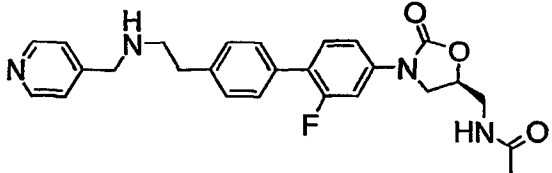
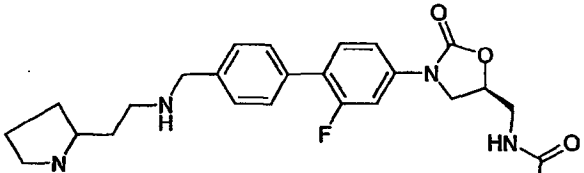
Número de Compuesto	Estructura
4119	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetil)-amino]-metilil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4120	
	Éster metílico del ácido 5-[(4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-amino)-metil]-2-metil-furan-3-carboxílico
4121	
	N-[3-(41-[[[Benzotiazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4122	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4123	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4124	
4125	
	N-[3-(4'-[[[(5-Cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4126	
	N-[3-(4'-[[[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4127	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(3-tiofen-2-il-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

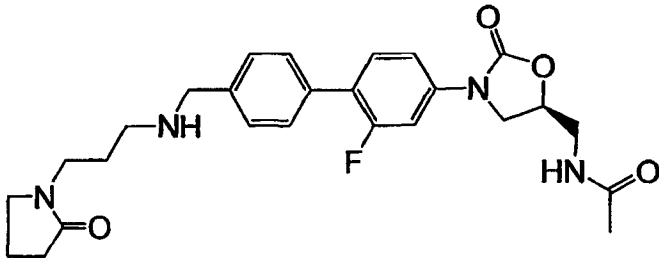
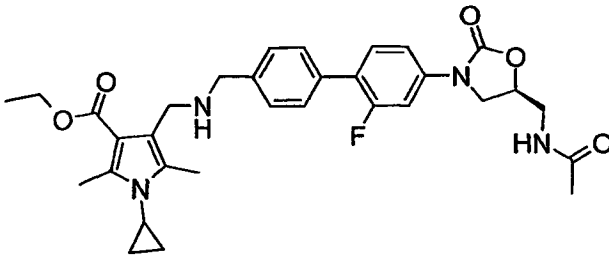
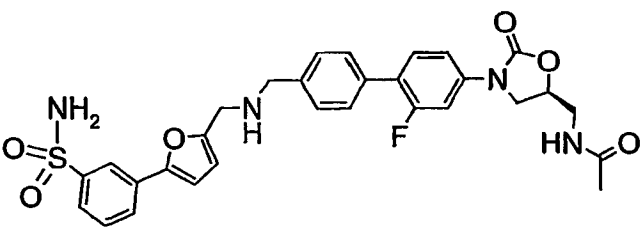
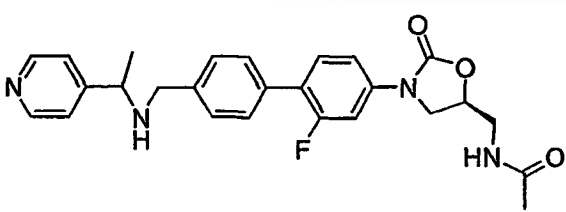
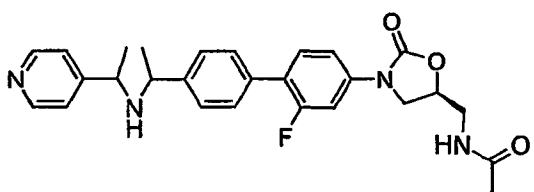
Número de Compuesto	Estructura
4128	
	N-[3-(41-[[5-Ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4129	
	N-[3-(4'-[[2-Amino-4-oxo-4H-cromen-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4130	
	N-[3-(2-Fluoro-4-[[2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4131	
	N-[3-(4'-[[3,4-Dihidro-2H-piran-2-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4132	
	N-[3-(4'-[[Piridin-4-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-isoxazol-5-(R)-ilmetil]-acetamida
4133	

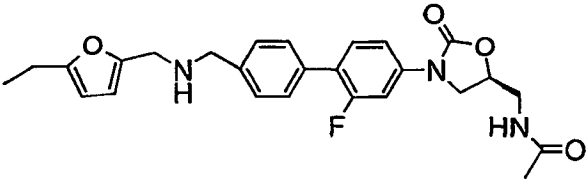
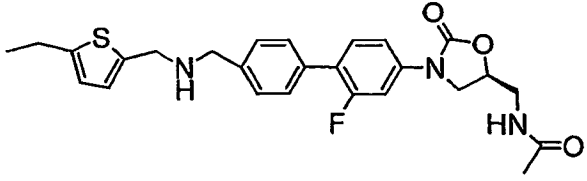
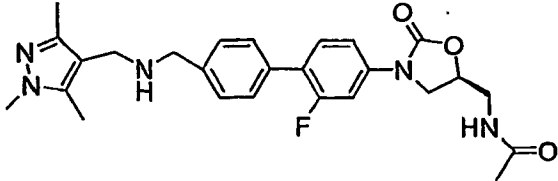
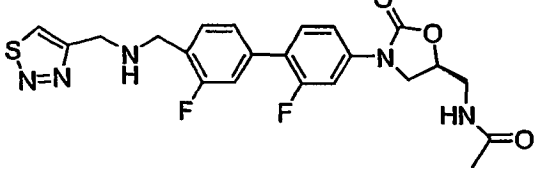
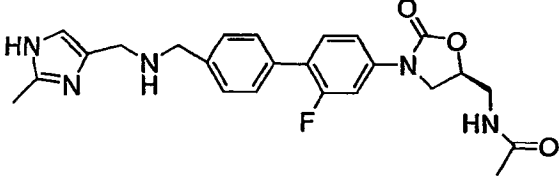
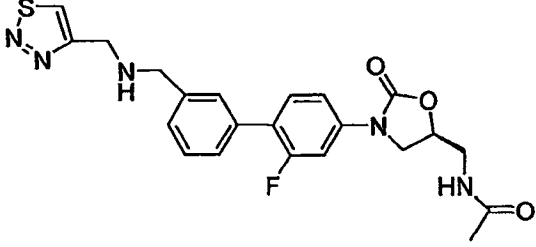
Número de Compuesto	Estructura
	N-{3-[6-(4-[[(Piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-isoxazol-5-(R)-ilmetil]-acetamida
4134	
	N-{2-Oxo-3-[6-(4-[[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-piridin-3-il]-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4135	
	N-[3-(4'-[[(4-Amino-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4136	
	N-[3-(4'-[[(2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-etanosulfonilamino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4137	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4138	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[(quinolin-7-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4139	
	N-[3-(4'-[[[4-Chloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4140	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4141	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4142	
	N-[4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-isonicotinamida
4143	
	(Tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4144	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[1-(R/S)-[(furan-3-ilmetil)-amino]-etil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

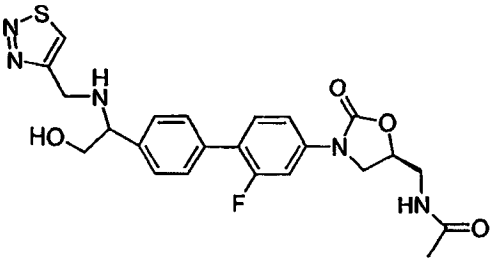
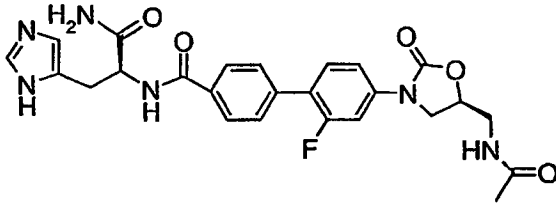
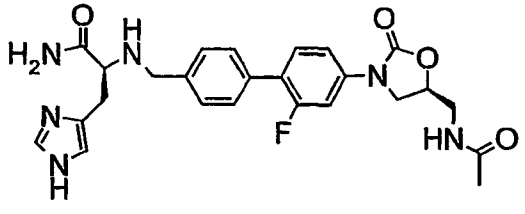
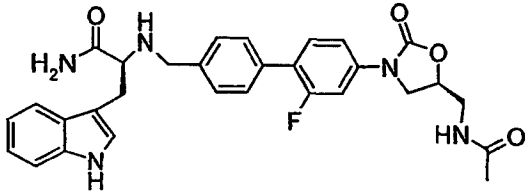
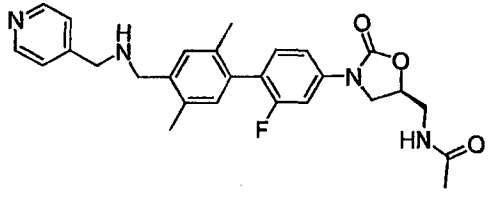
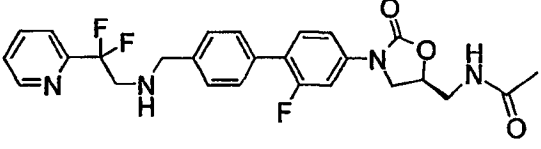
Número de Compuesto	Estructura
4145	
4146	
4147	
4148	
4149	
4150	

Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(R/S)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4151	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-inetil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4152	
	N-[3-(4'-[[2-(2-Amino-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4153	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(pirrolidin-3-(R/S)-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4154	
	N-[3-(2,3'-Dfluoro-4'-[[2-(tiazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4155	
	N-[3-(2,3'-Difluoro-4'-[[2-(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4156	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetainide
4157	
	Éster etílico del ácido 4-[[({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-amino)-metil]-1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
4158	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-{[5-(3-sulfamoyl-fenil)-furan-2-ilmetil]-amino}-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
4159	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(1-piridin-4-(R/S)-il-etilainino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4160	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[1-(R/S)-(1-piridin-4-(R/S)-il-etilamino)-etil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4161	
4162	
	N-[3-(4'-[(5-Etil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4163	
	N-[3-(2-Fluoro-4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4164	
	N-[3-(2,3'-Difluoro-4'-[(1,2,5]tMadiazol-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4165	
	N-[3-(2-Fluoro-4-[(2-metil-1H-imidazol-4-ylmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4166	

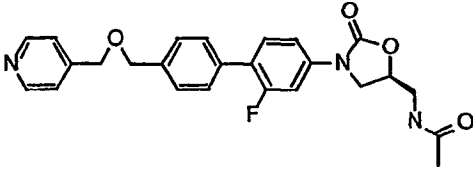
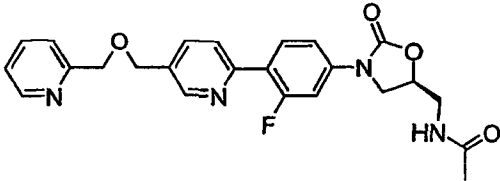
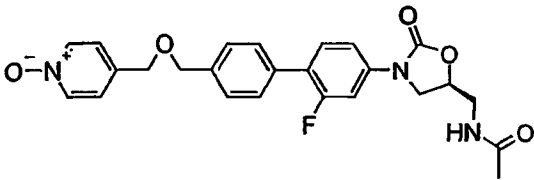
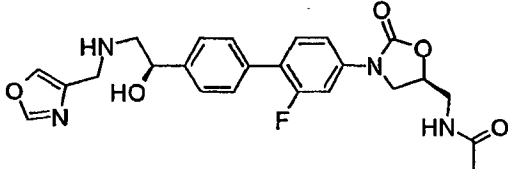
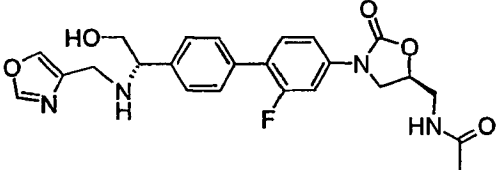
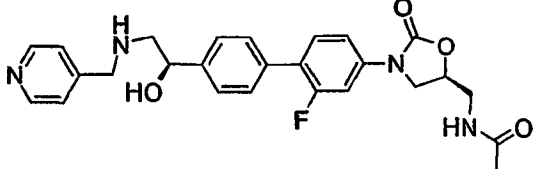
Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-3'-[[[1,2,3]tiadiazol-4-ylmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4167	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[5-metilsulfanil-tiofen-2-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4168	
	N-[3-(4'-[[4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4169	
	N-[3-(4'-[[4-Bromo-2H-pirazol-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4170	
	N-[3-(4'-(Bencilsulfamoil-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4171	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[2-hidroxi-1-[[[1,2,3]tiadiazol-4-(R/S)-ilmetil]-amino]-etil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

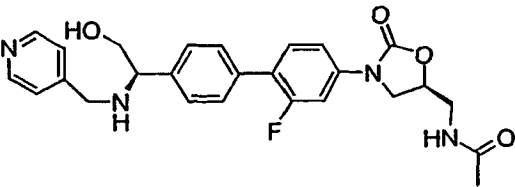
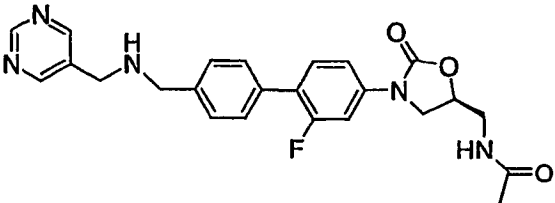
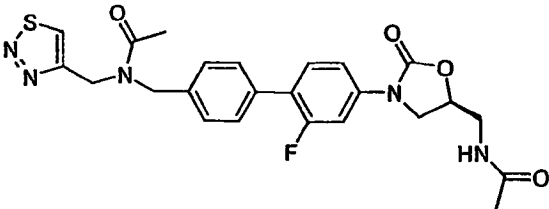
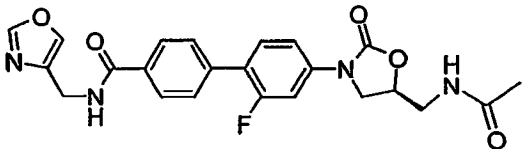
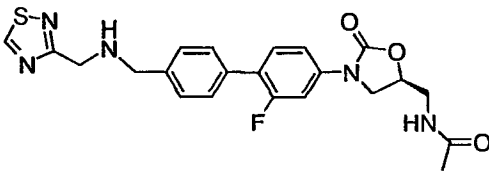
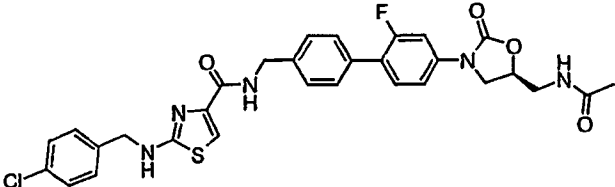
Número de Compuesto	Estructura
4172	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{2-hidroxi-1-[(1,2,3)tiadiazol-4-(R/S)-ilmetil]-axmno]-etil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4173	
	[1-carbamoyl-2-(S)-(3H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4174	
	2-({4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-3-(S)-(1H-imidazol-4-il)-propionamida
4175	
	2-({4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-3-(S)-(1H-indol-3-il)-propionamida
4176	
	N-[3-(2-Fluoro-2',5'-dimetil-4'-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4177	

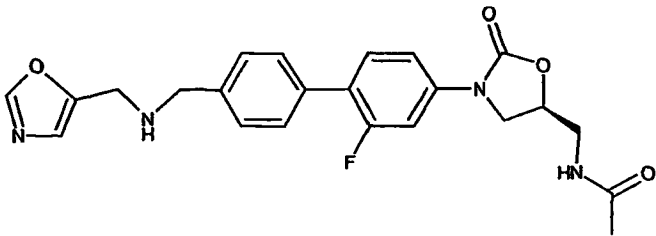
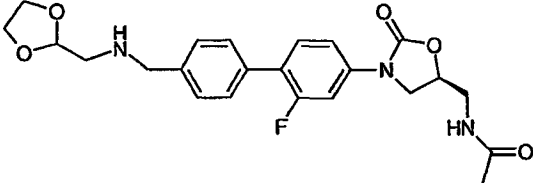
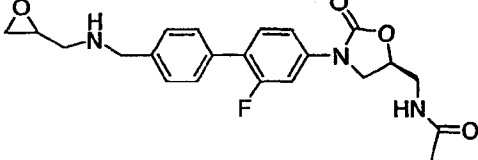
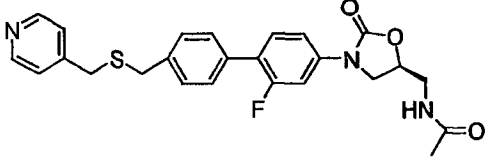
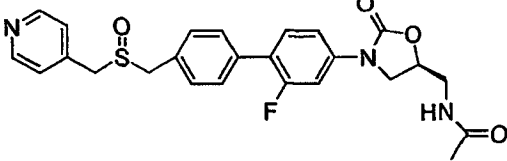
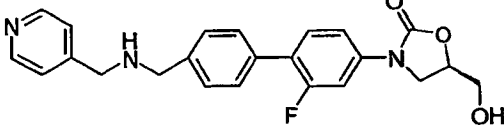
Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-{4'-[(2,2-Difluoro-2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4178	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(5-(S)-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4179	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4180	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(5-metilamino-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4181	
	N-[3-(4'-[[[(6-Bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4182	
	N-[3-(4'-[[[(5-Bromo-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4183	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(isoxazol-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

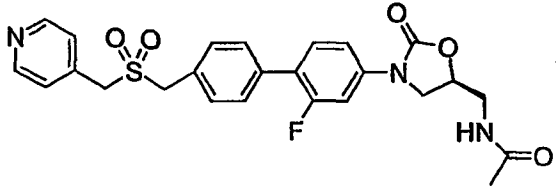
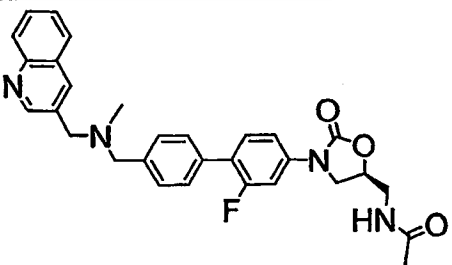
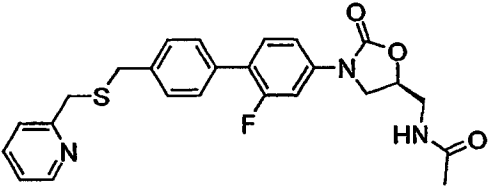
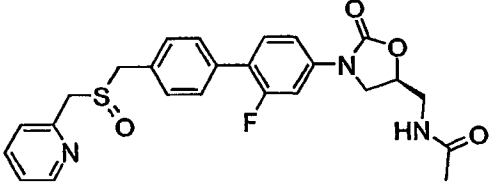
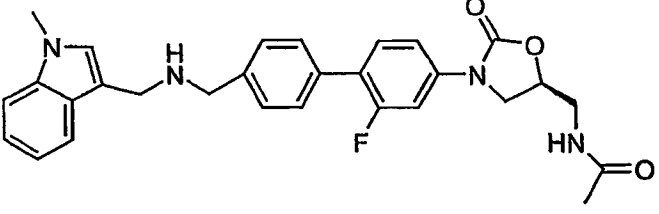
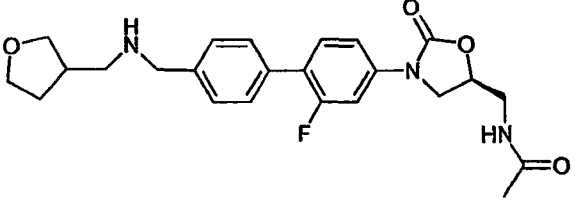
Número de Compuesto	Estructura
4184	
	2-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-2-(R)-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida
4185	
	2-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-2-(R)-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida
4186	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4187	
	(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-{4-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-carboxílico
4188	
	(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-{4-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-carboxílico
4189	
	(Tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 5-{4-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-carboxílico

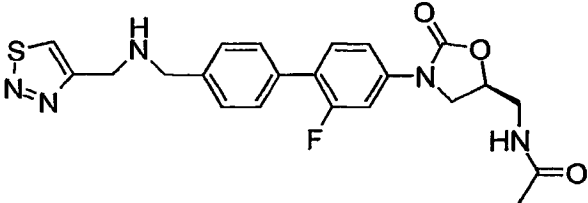
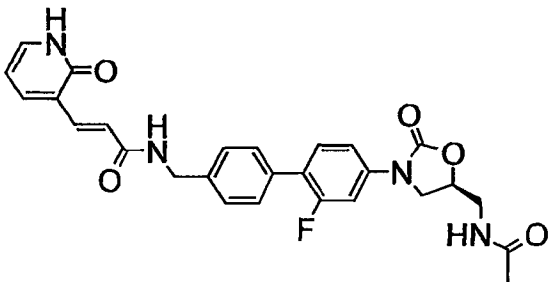
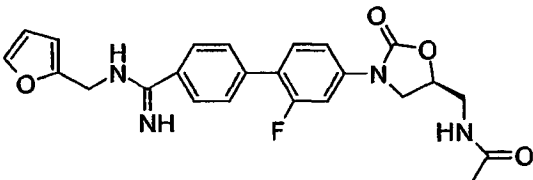
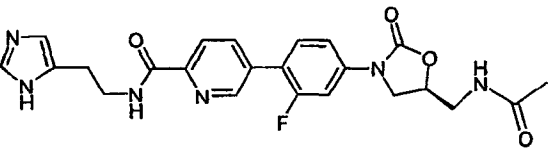
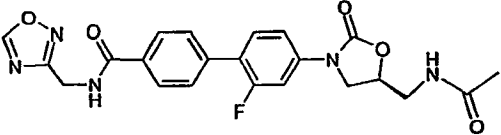
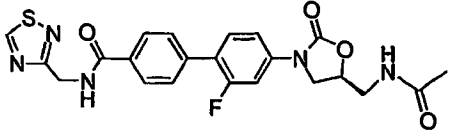
Número de Compuesto	Estructura
4190	
4191	
4192	
4193	
4194	
4195	
	N-(3-{3-Fluoro-4-[6-(piridin-2-ilmetoximetil)-piridin-3-il]-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4196	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(piridin-4-ilmetoximetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
4197	
	N-{3-[3-Fluoro-4-[5-(piridin-2-ilmetoximetil)-piridin-2-il]-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
4198	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(1-oxi-piridin-4-ilmetoximetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida
4199	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{1-(R)-hidroxi-2-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-etil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4200	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{2-hidroxi-1-(S)-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-etil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4201	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{1-(R)-hidroxi-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-etil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4202	
4203	
4204	
4205	
4206	
4207	
	(4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-cloro-bencilamino)-tiazol-4-carboxílico

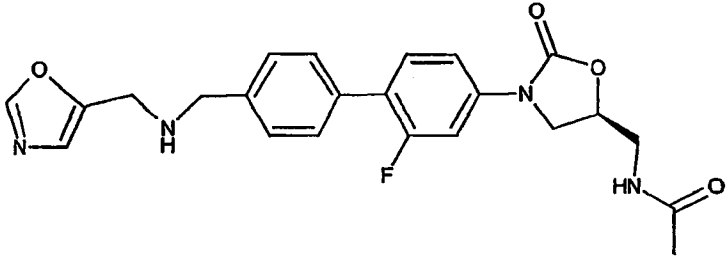
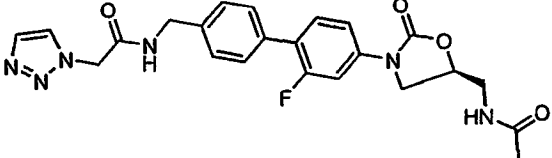
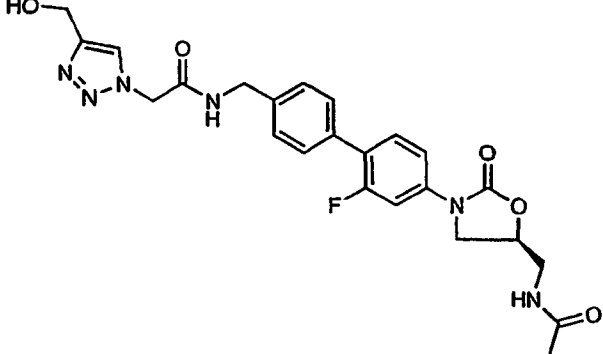
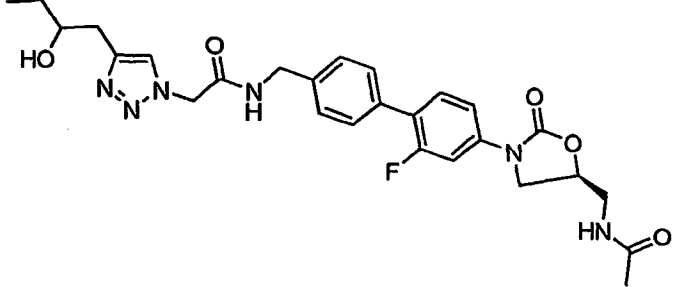
Número de Compuesto	Estructura
4208	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(oxazol-5-ylmethyl)-amino]-methyl)-biphenyl-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ylmethyl]-acetamida
4209	
	N-[3-(4'-[[[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-2-fluoro-biphenyl-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ylmethyl]-acetamida
4210	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[(oxiran-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-biphenyl-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ylmethyl]-acetamida
4211	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-(piridiu-4-ilmetilsulfanilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4212	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-(piridin-4-ilmetanosulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4213	
	3-(2-Fluoro-4'-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil)-bifenil-4-il)-5-(R)-hidroximetil-oxazolidin-2-ona

Número de Compuesto	Estructura
4214	
4215	
4216	
4217	
4218	
4219	

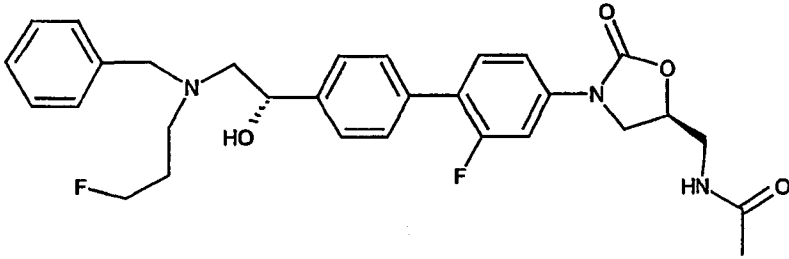
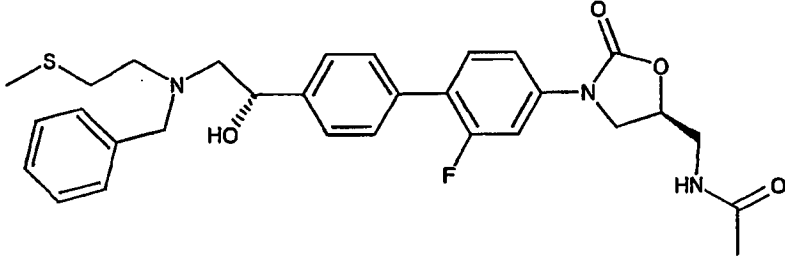
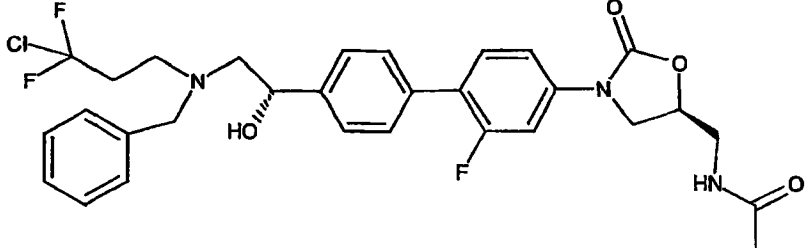
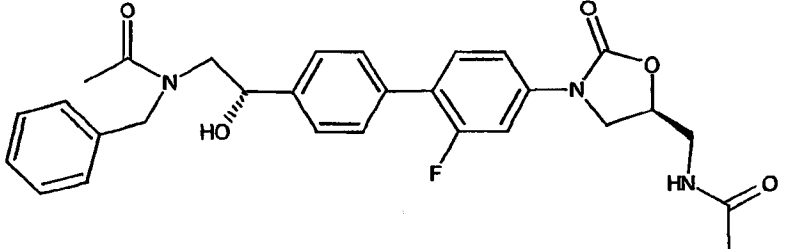
Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4220	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4221	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4222	
	N-[3-[2-Fluoro-4'-(N-furan-2-ilmetil-carbamimidoil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4223	
	[2-(3H-Imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 5-[4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil]-piridin-2-carboxílico
4224	
	[(1,2,4)Oxadiazol-3-ilmetil]-amida del ácido 4-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4225	

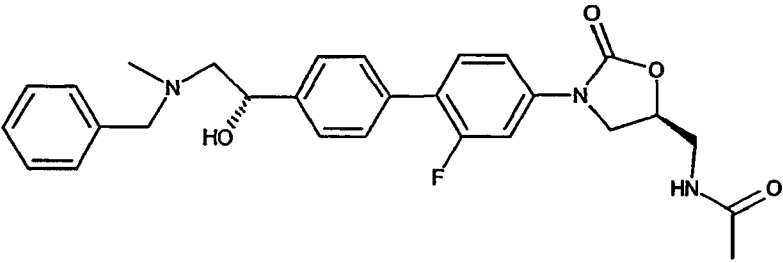
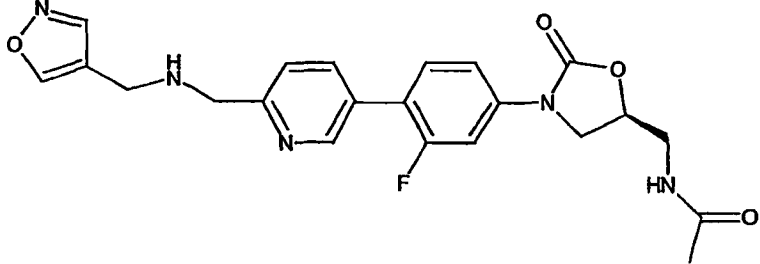
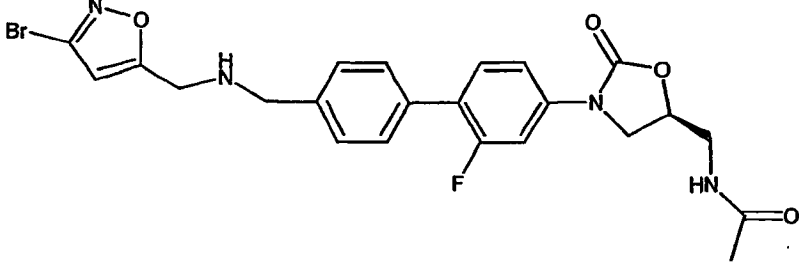
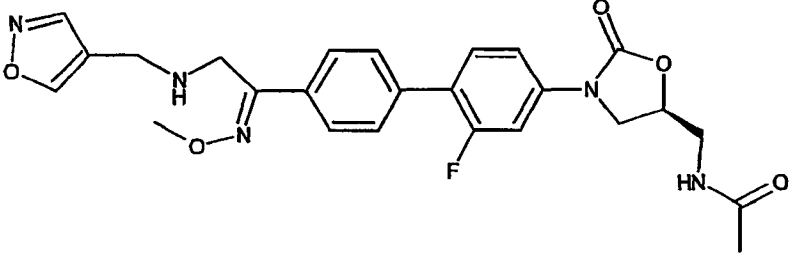
Número de Compuesto	Estructura
	[(1,2,4)Tiadiazol-3-ilmetil]-amida del ácido 4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico
4226	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-oxiranilmetilsulfanilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4227	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilamino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4228	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[2-(5-metil-3H-indol-3-il)-etilamino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4229	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4230	
	3-(2-Fluoro-4'-[[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-5-(R)-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
4231	
	3-(2-Fluoro-4'-[[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-5-(R)-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanilmetil)-oxazolidin-2-ona

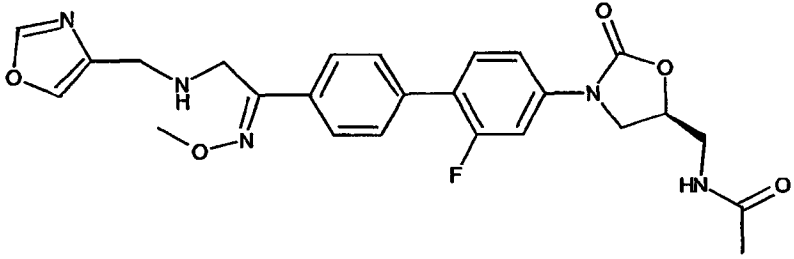
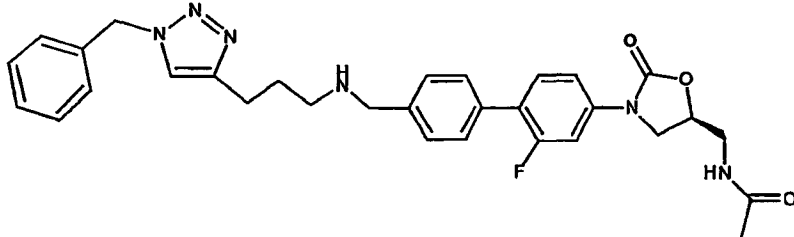
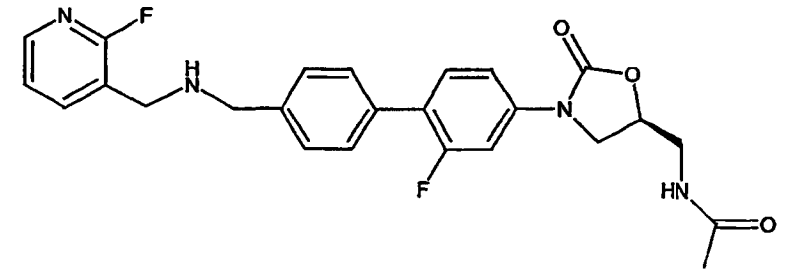
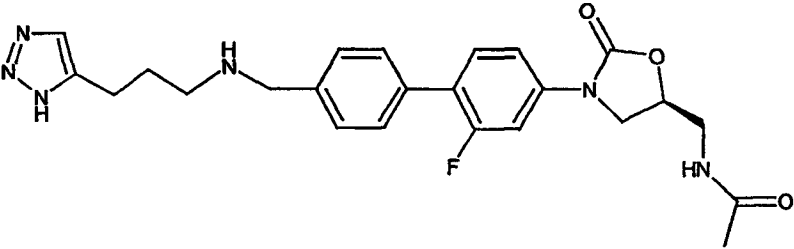
Número de Compuesto	Estructura
4232	
	N-[3-(2-Fluoro-4-{1-(R/S)-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-etil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4233	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(1,2,4)oxadiazol-3-ilmetil]-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4234	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-metil}-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4235	
	N-[3-[3-Fluoro-4-(6-{[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4236	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[N'-(piridin-4-carbonil)-hidrazinometil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4237	

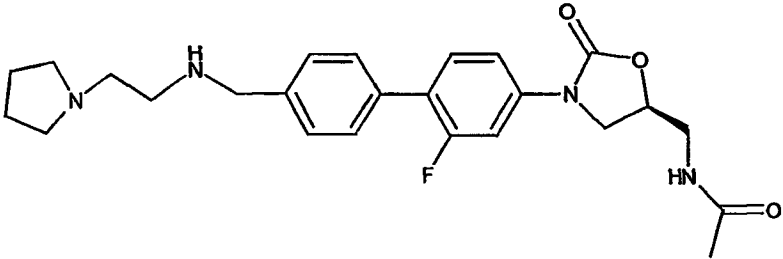
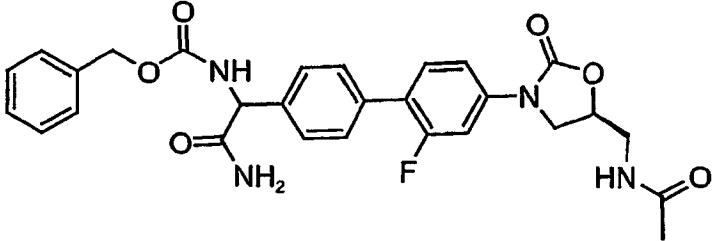
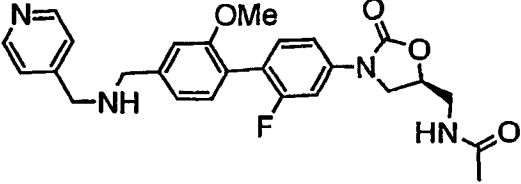
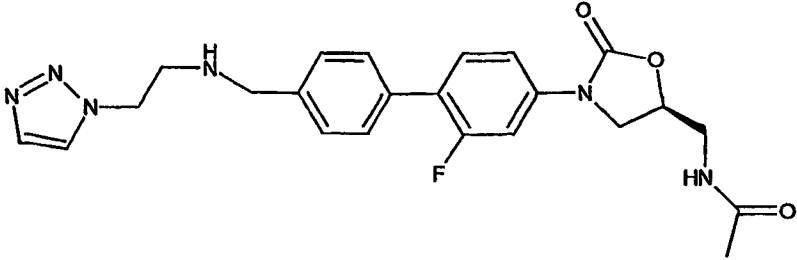
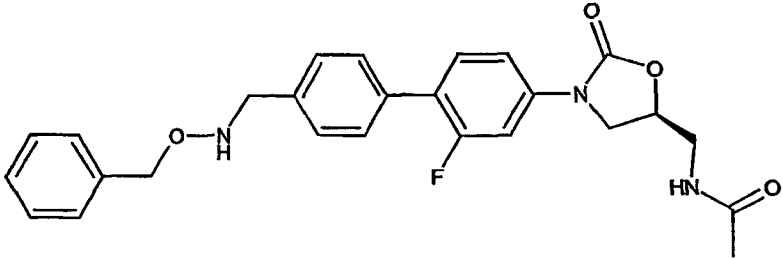
Número de Compuesto	Estructura
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[N'-(piridin-3-carbonil)-hidrazinometil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4238	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(oxazol-5-ylmethyl)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4239	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-[1,2,3]triazol-1-il-acetamida
4240	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-(4-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-acetamida
4241	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-[4-(2-hidroxi-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-acetamida

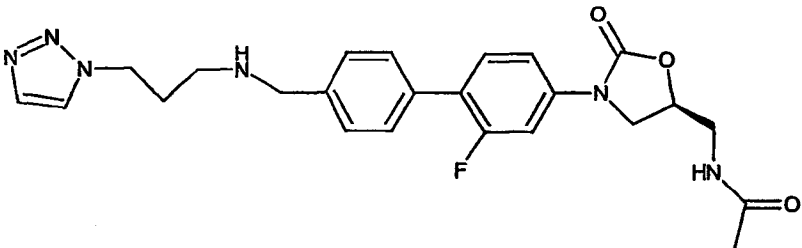
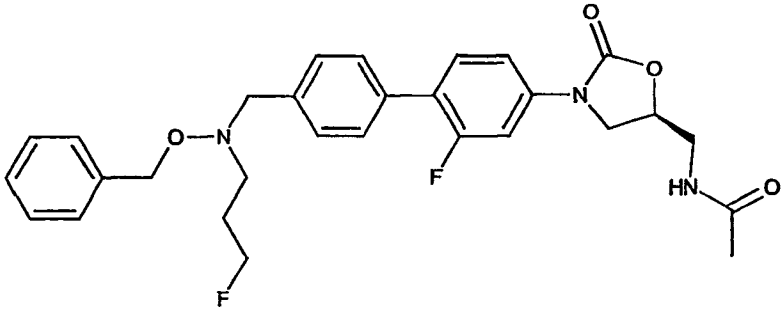
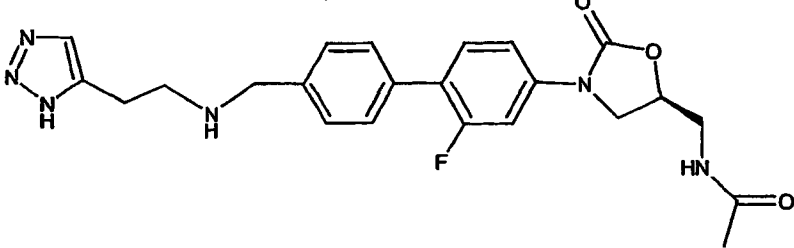
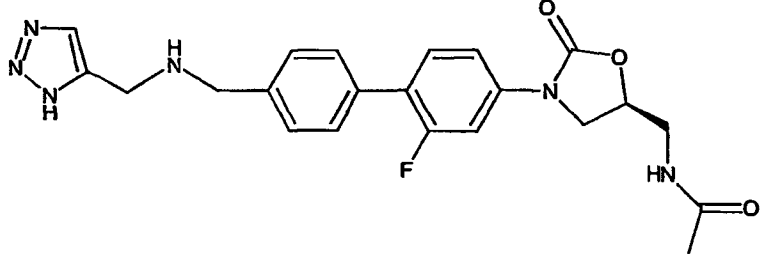
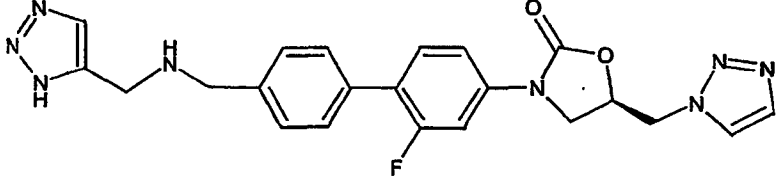
Número de Compuesto	Estructura
4242	
4243	
4244	
4245	
4246	
	N-{3-[4'-(2-Bencilamino-1-(S)-hidroxi-etil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

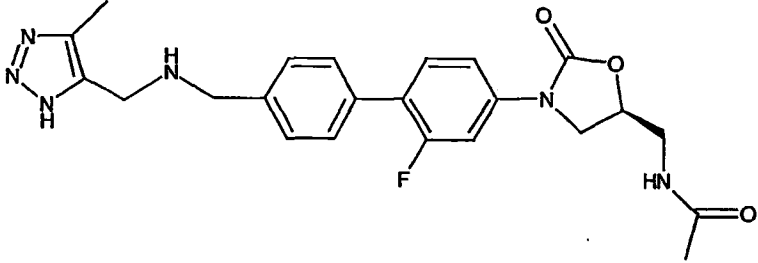
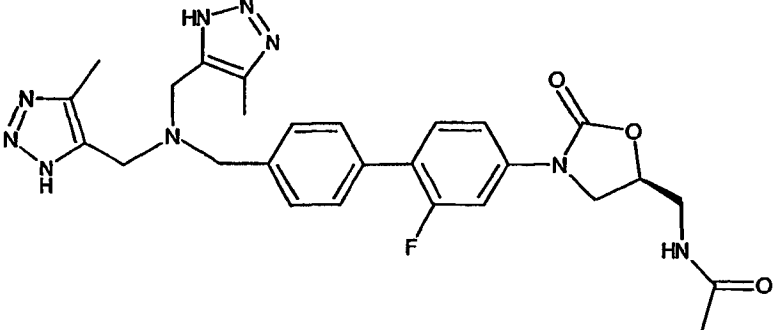
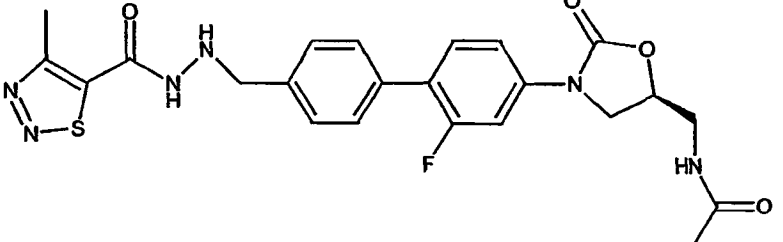
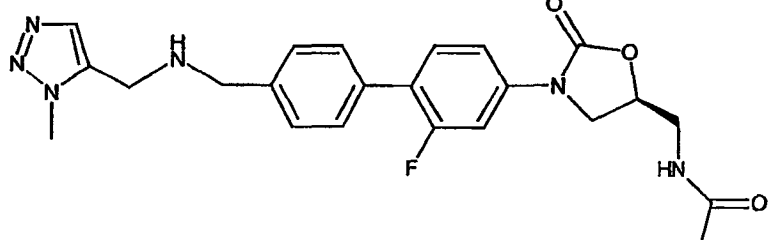
Número de Compuesto	Estructura
4247	
	N-[3-(4'-{2-[Bencil-(3-fluoro-propil)-amino]-1-(S)-hidroxi-etil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4248	
	N-[3-(4'-{2-[Bencil-(2-metilsulfanil-etil)-amino]-1-(S)-hidroxi-etil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4249	
	N-[3-(4'-{2-[Bencil-(3-cloro-3,3-difluoro-propil)-amino]-1-(S)-hidroxi-etil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4250	
	N-(2-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-(S)-hidroxi-etil)-N-bencil-acetamida

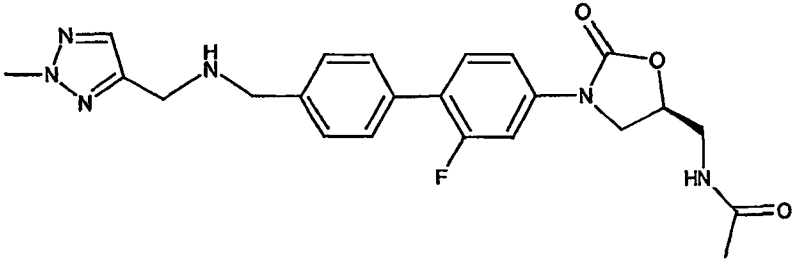
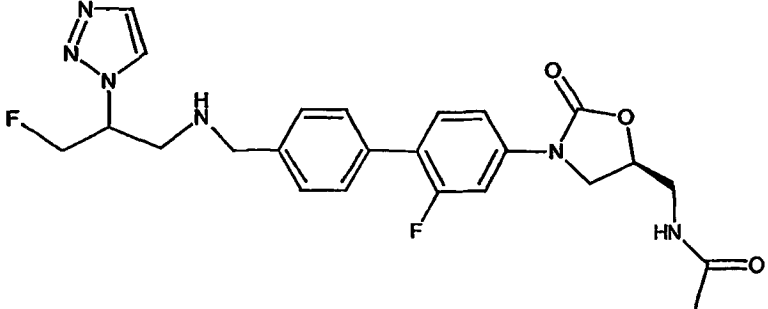
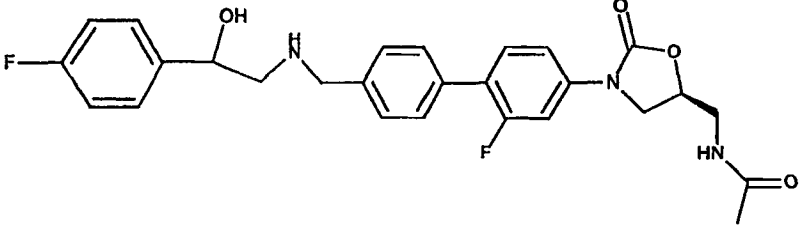
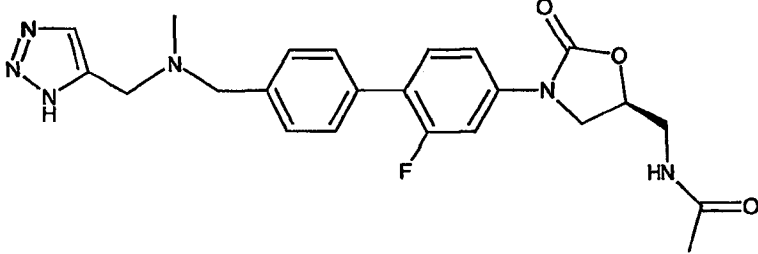
Número de Compuesto	Estructura
4251	
	N-(3-{4'-[2-(Bencil-metil-amino)-1-(S)-hidroxi-etil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4252	
	N-(3-{3'-[2-(isoxazol-4-ylmetil)-amino]-metil]-piridin-3-il}-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4253	
	N-(3-{4'-[2-(3-Bromo-isoxazol-5-ylmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4254	
	N-(3-{2'-[2-(isoxazol-4-ylmetil)-amino]-1-metoxiimino-etil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

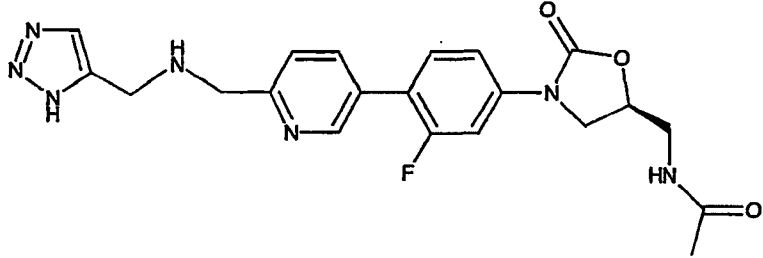
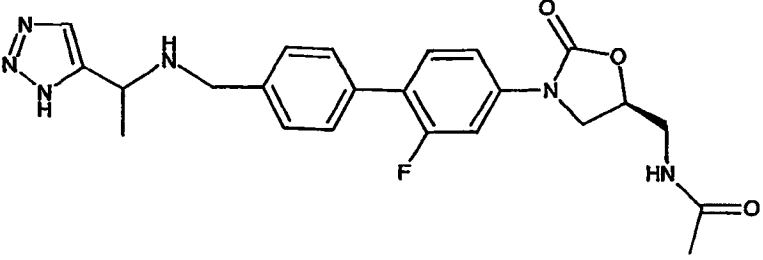
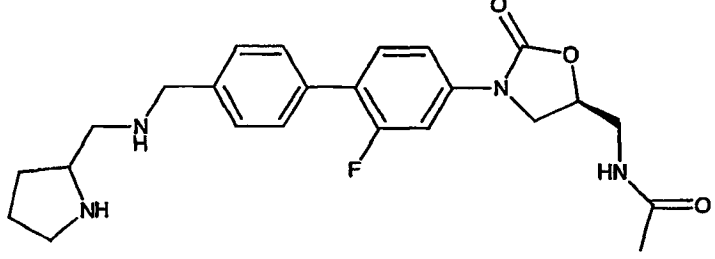
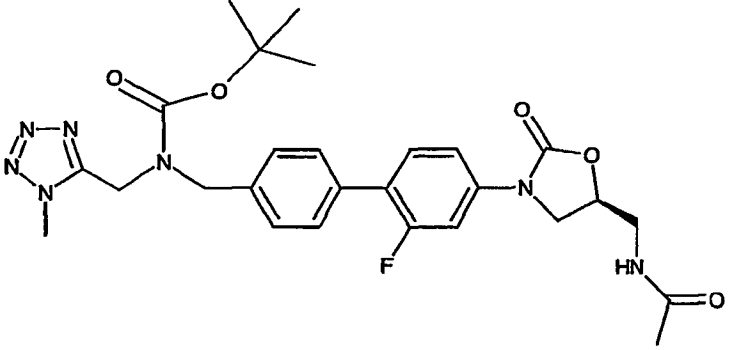
Número de Compuesto	Estructura
4255	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{1-metoxiimino-2-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-etil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ylmetil]-acetamida
4256	
	N-[3-(4'-{[3-(1-Bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-propilamino]-metil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4257	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[(2-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4258	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-{[3-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-propilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

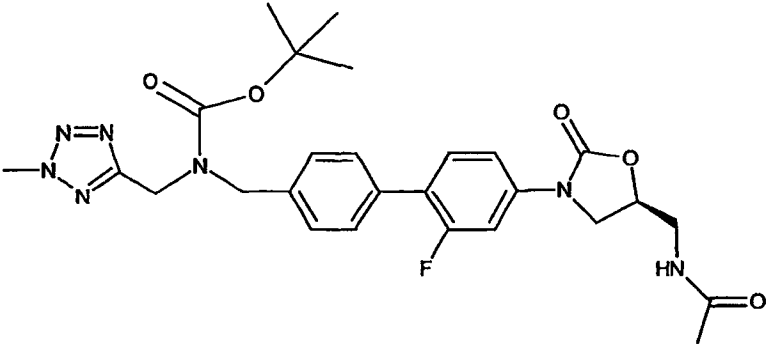
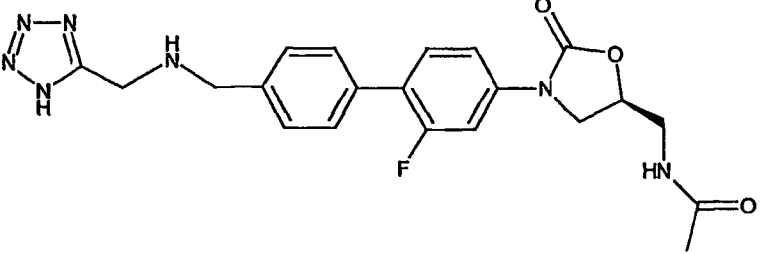
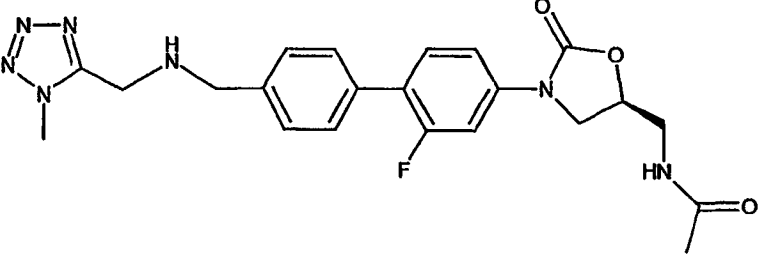
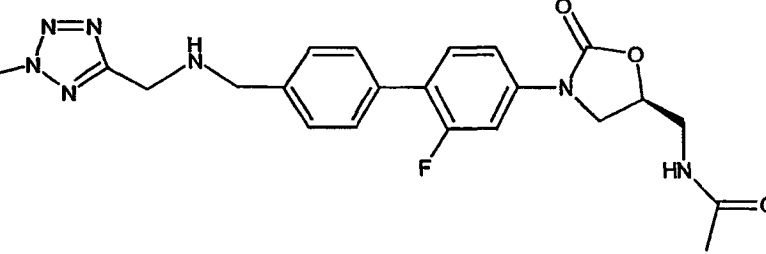
Número de Compuesto	Estructura
4259	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4260	
	N-[3-(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-3-(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)-propionamida
4261	
	N-[3-(2-Fluoro-2'-metoxi-4'-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4262	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4263	
	N-[3-[4'-(Benciloxiamino-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

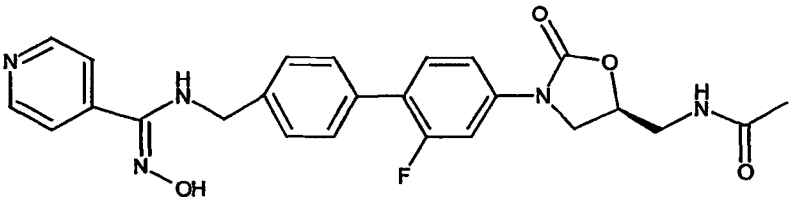
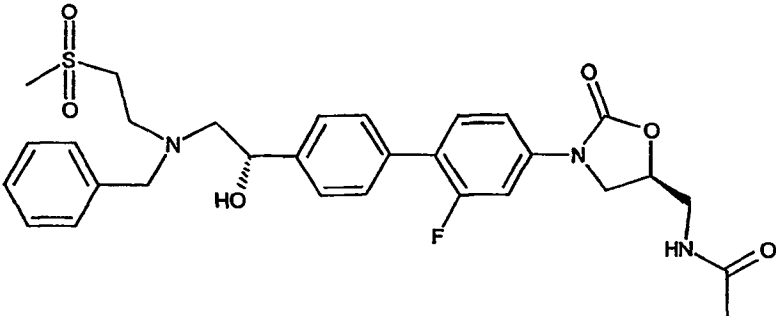
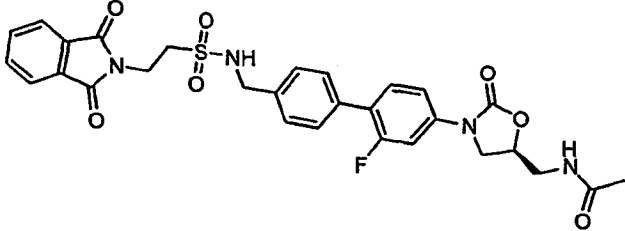
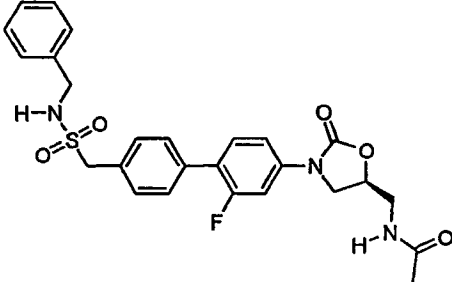
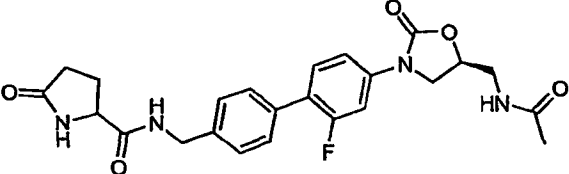
Número de Compuesto	Estructura
4264	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-[1,2,3]triazol-1-il-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4265	
	N-[3-(4'-[[Benciloxi-(3-fluoro-propil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4266	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4267	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4268	

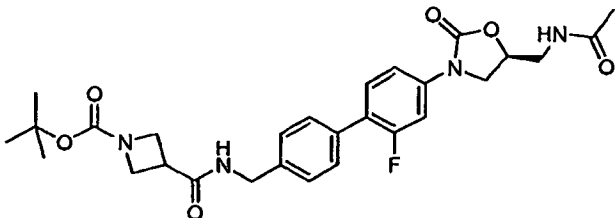
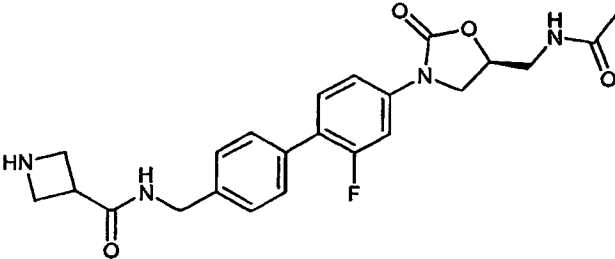
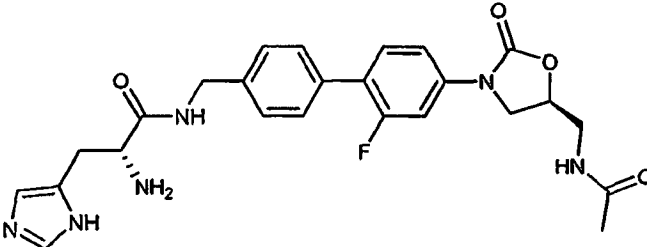
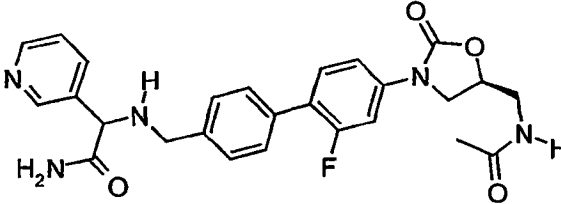
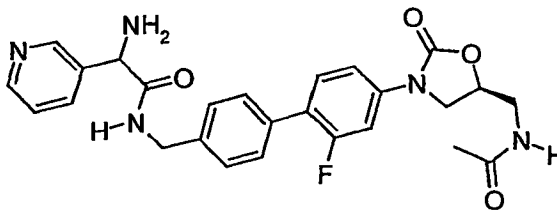
Número de Compuesto	Estructura
	3-(2-Fluoro-4'-[[[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-5-(R)-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
4269	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4270	
	N-[3-(4'-[[Bis-(5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4271	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[N'-(4-metil-[1,2,3]tliadiazol-carbonil)-hidrazinometil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4272	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

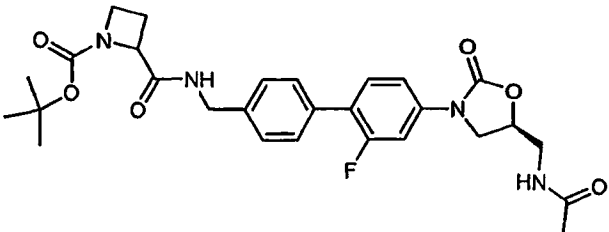
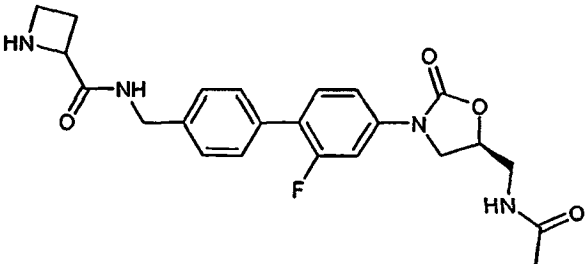
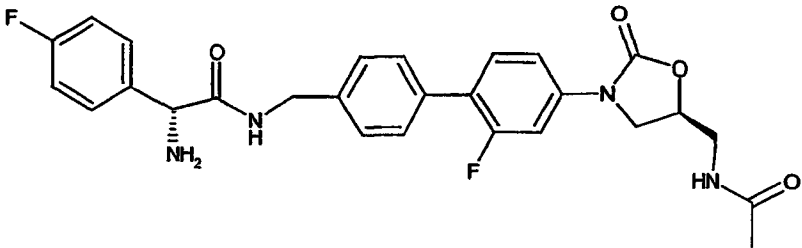
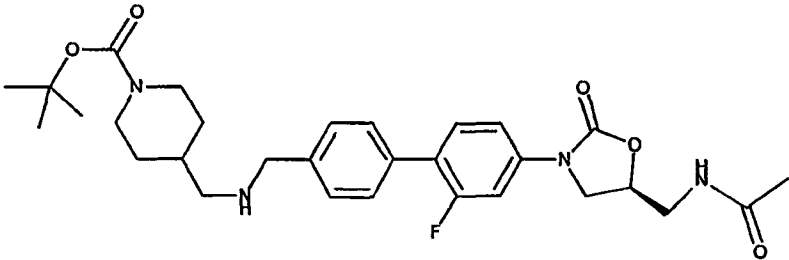
Número de Compuesto	Estructura
4273	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4274	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-fluoro-2-[1,2,3]triazol-1-il-propilamino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4275	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[2-(4-fluoro-fenil)-2-(R/S)-hidroxi-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4276	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[metil-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

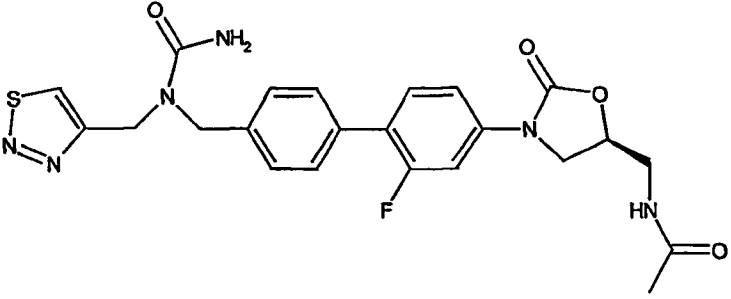
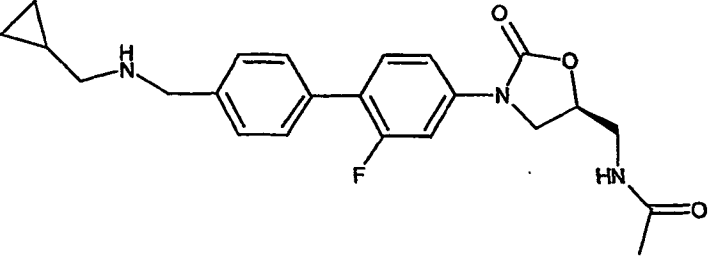
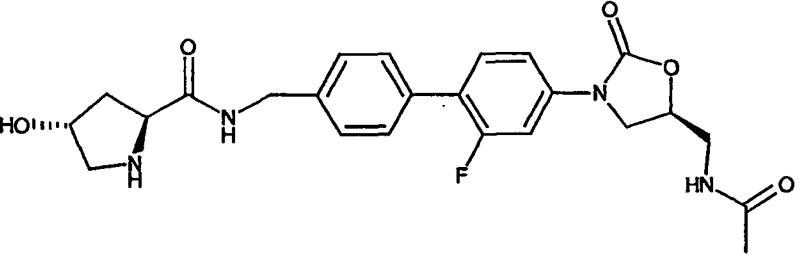
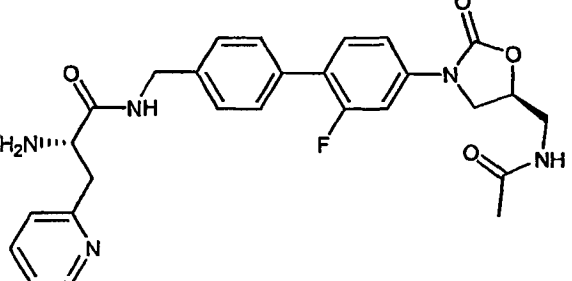
Número de Compuesto	Estructura
4277	
	N-[3-(3-Fluoro-4-(6-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)amino]methyl)piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4278	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[1-(R/S)-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-etilamino]metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4279	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[pirrolidin-2-(R/S)-ilmetil]-amino]metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4280	
	Éster terc-butilico del ácido {4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-3'-fluorobifenil-4-ilmetil}-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-carbámico

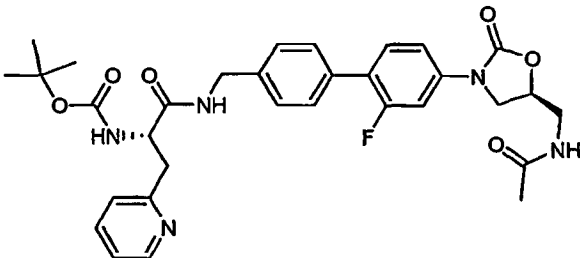
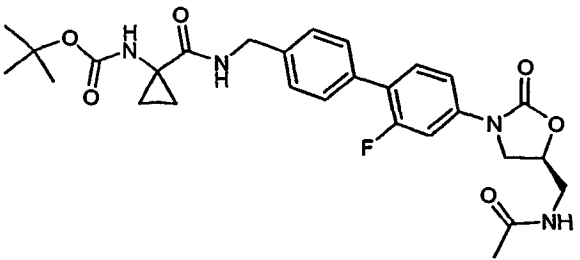
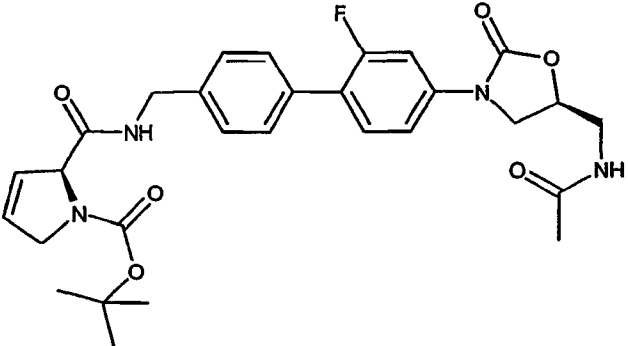
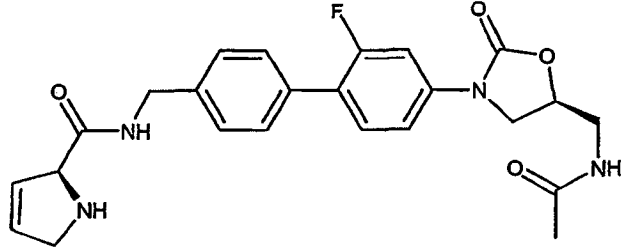
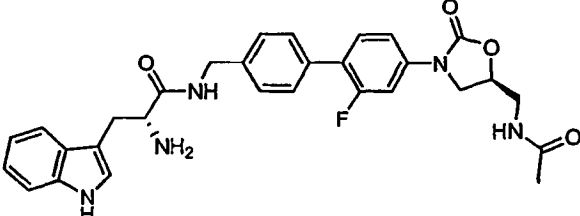
Número de Compuesto	Estructura
4281	
	Éster terc-butílico del ácido {4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-carbámico
4282	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[1H-tetrazol-5-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4283	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4284	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

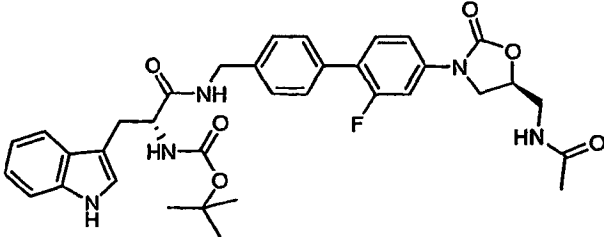
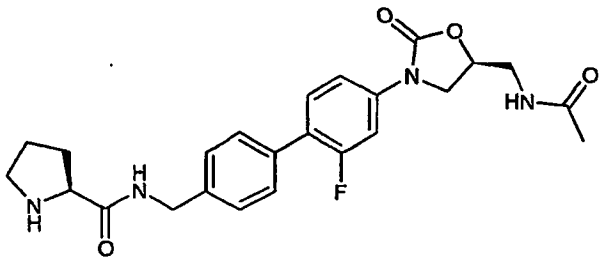
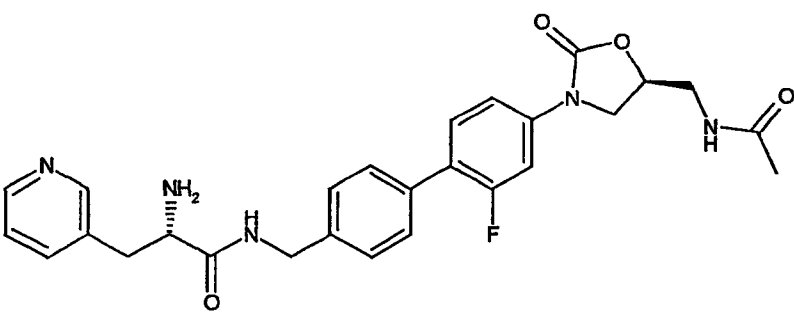
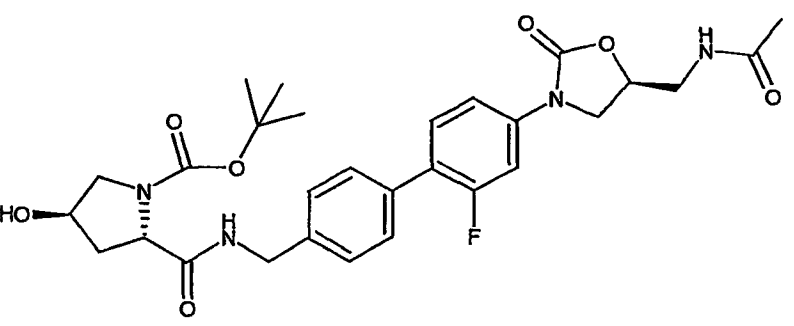
Número de Compuesto	Estructura
4285	
4286	
4287	
	N-[3-(4'-{2-[Bencil-(2-methaiesulfonil-etil)-amino]-1-(S)-hidroxi-etil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4288	
	N-[3-(4'-{2-[Bencil-(2-methaiesulfonil-etil)-amino]-1-(S)-hidroxi-etil}-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
4289	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

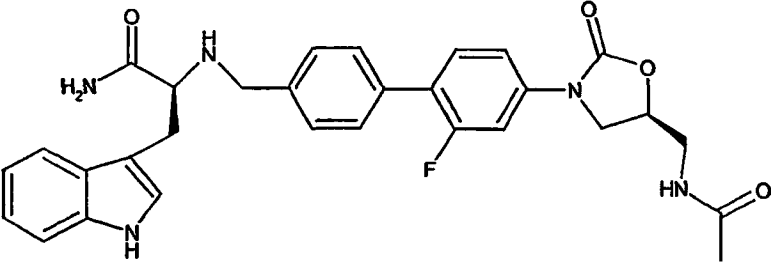
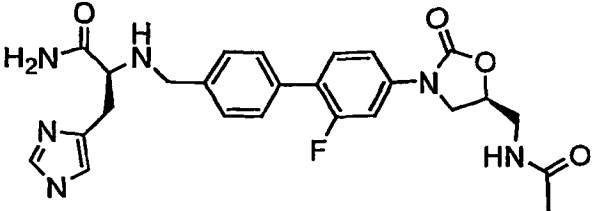
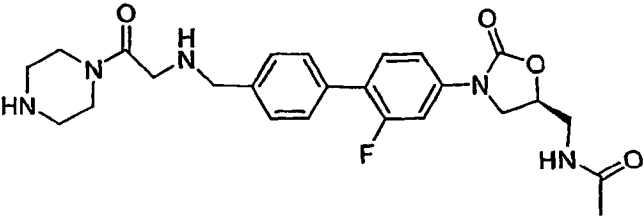
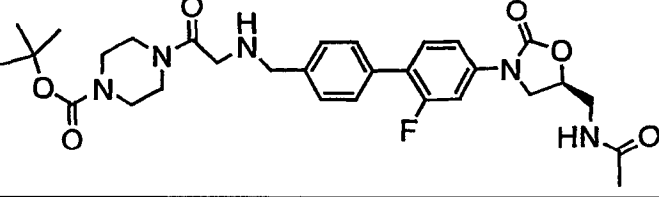
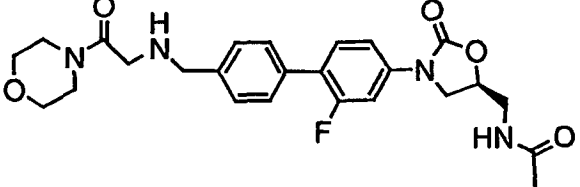
Número de Compuesto	Estructura
4290	
4291	
4292	
4293	
4294	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-amino-2-piridin-3-il-acetamida

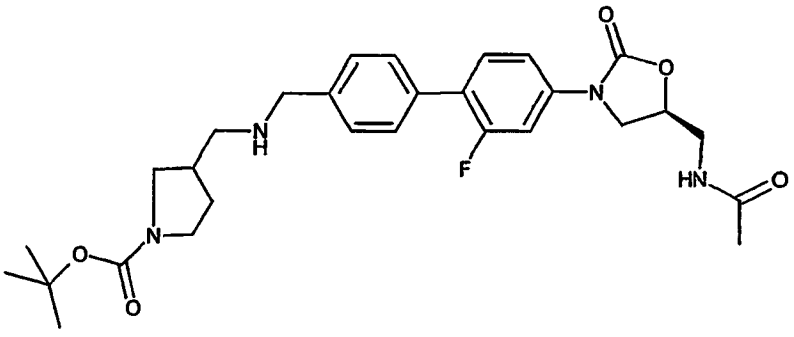
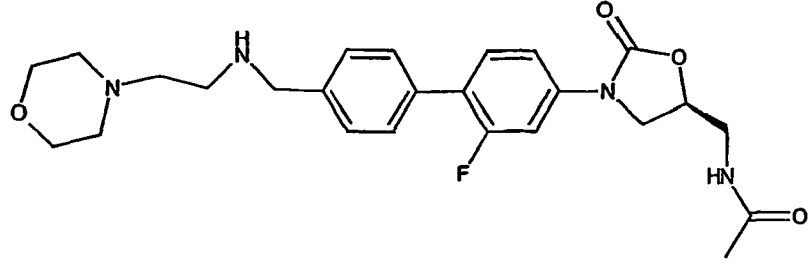
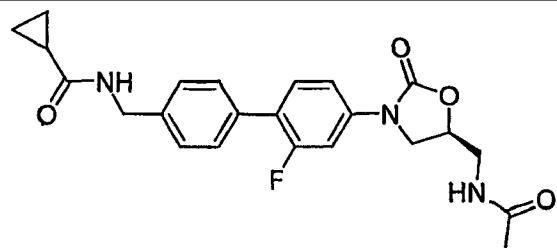
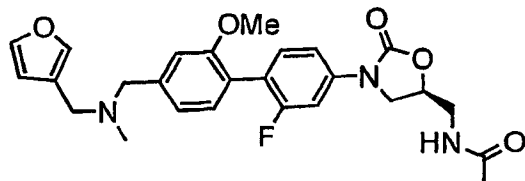
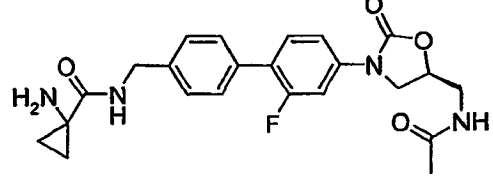
Número de Compuesto	Estructura
4295	
	Éster terc-butílico del ácido 2-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-azetidin-1-carboxílico
4296	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido azetidin-2-carboxílico
4297	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-(R)-amino-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida
4298	
	Éster terc-butílico del ácido 4-[(4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico

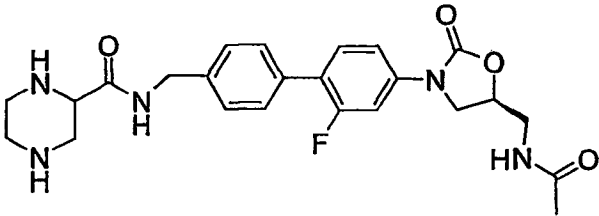
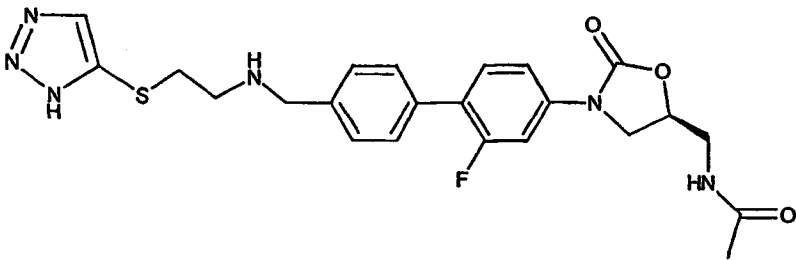
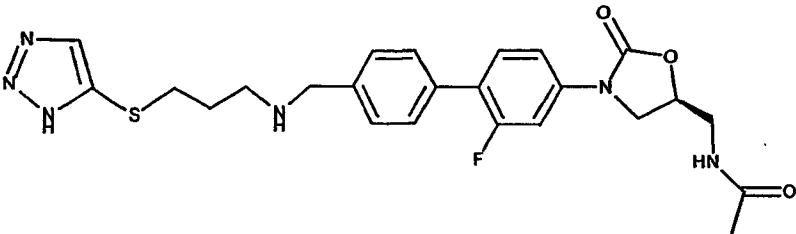
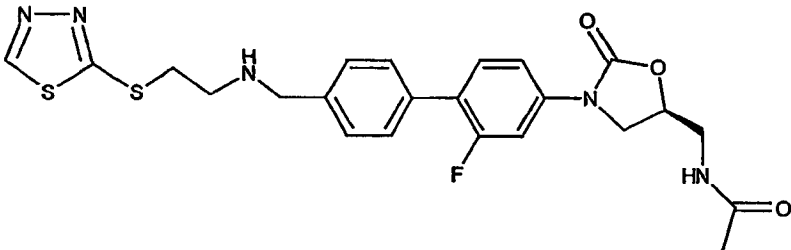
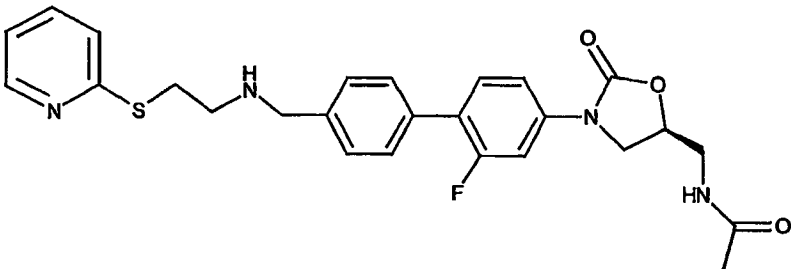
Número de Compuesto	Estructura
4299	
4300	
	N-(3-{4'-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4301	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido 4-(R)-hidroxi-pirrolidin-2-(S)-carboxílico
4302	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-(S)-amino-3-piridin-2-il-propionamida

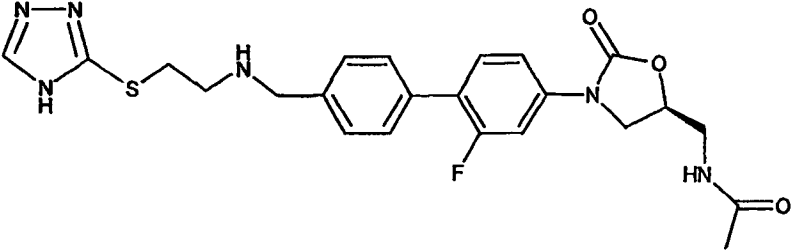
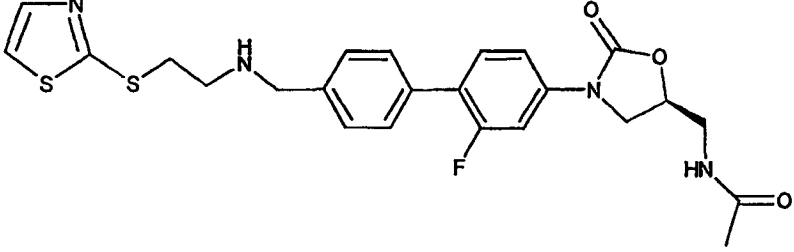
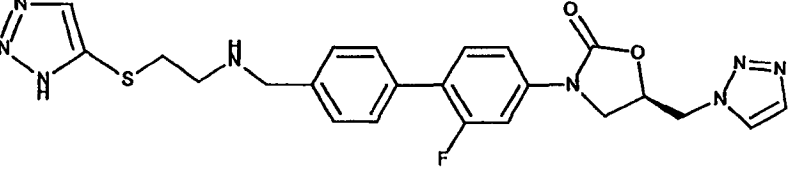
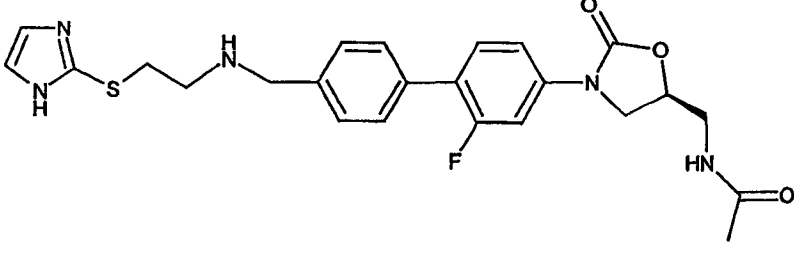
Número de Compuesto	Estructura
4303	
	Éster terc-butílico del ácido [1-(S)-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-carbámico
4304	
	Éster terc-butílico del ácido [1-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-ciclopropil]-carbámico
4305	
	Éster terc-butílico del ácido 2-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-2,5-dihidro-pirrol-1-(S)-carboxílico
4306	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-(S)-carboxílico
4307	

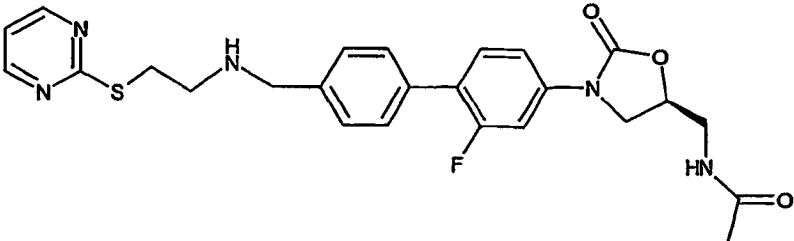
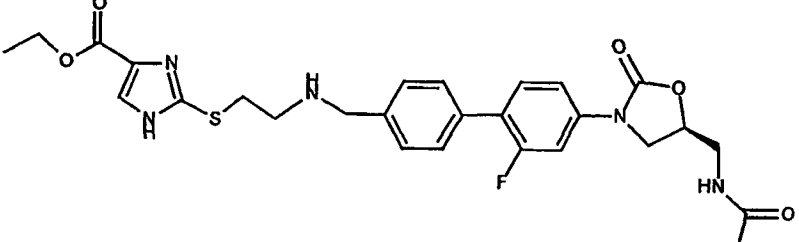
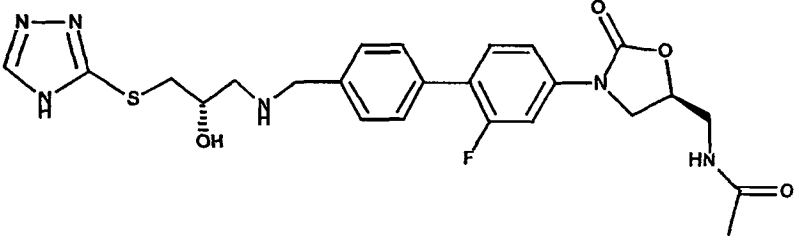
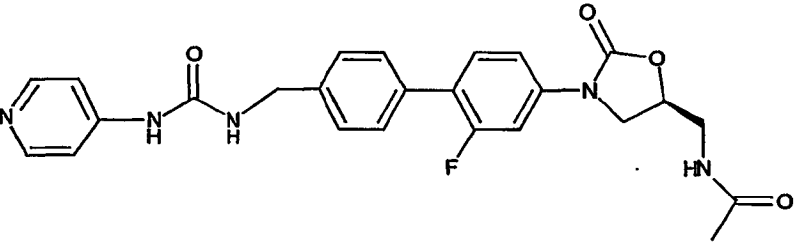
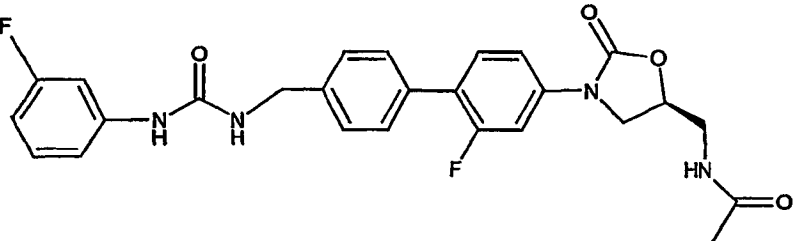
Número de Compuesto	Estructura
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-(R)-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionamida
4308	
	Éster terc-butílico del ácido [1-(R)-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etil]-carbámico
4309	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido pirrolidin-2-(S)-carboxílico
4310	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-(R)-amino-3-piridin-3-il-propionamida
4311	
	Éster terc-butílico del ácido 2-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-4-(R)-hidroxi-pirrolidin-1-(S)- carboxílico

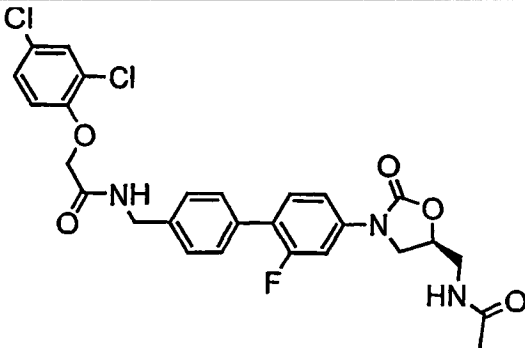
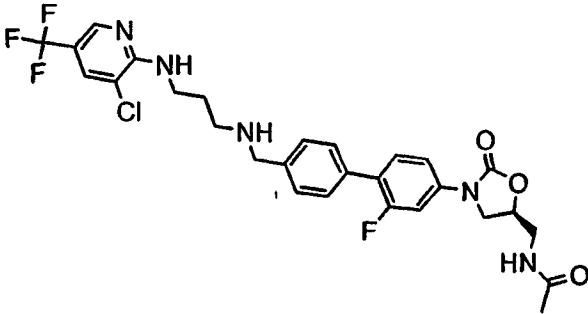
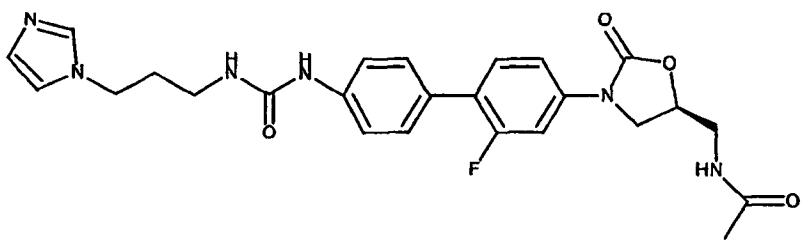
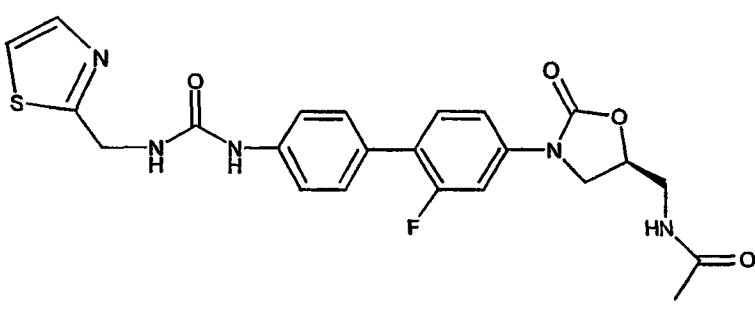
Número de Compuesto	Estructura
4312	
	2-((4'-(5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-amino)-3-(S)-(1H-indol-3-il)-propionamida
4313	
	2-((4'-(5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-propionamida
4314	
	N-(3-(2-Fluoro-4'-((2-oxo-2-piperazin-1-il-etilamino)-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4315	
	Éster terc-butílico del ácido 4-[2-((4'-(5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-amino)-acetil]-piperazin-1-carboxílico
4316	
	N-(3-(2-Fluoro-4'-((2-morpholin-4-il-2-oxo-etilamino)-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
4317	
	Éster terc-butilico del ácido 3-[(4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-amino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico
4318	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(2-morfolin-4-il-etilaxnino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4319	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamiiiio-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
4320	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(furan-3-ilmetil-metil-amino)-metil]-2'-metoxi-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
4321	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

Número de Compuesto	Estructura
4322	
	{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-amida del ácido piperazin-2-(R/S)-carboxílico
5001	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-etilamino]-me1iil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidiii-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5002	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[3-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-propilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5003	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[2-([1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-etilamino]-metil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5004	

Número de Compuesto	Estructura
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(piridin-2-ilsulfanil)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5005	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5006	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(tiazol-2-ilsulfanil)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5007	
	3-(2-Fluoro-4'-[[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-5-(R)-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
5008	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-etilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
5009	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(pirimidin-2-ilsulfanil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5010	
	Éster etílico del ácido 2-[2-({4'-[5-(S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-amino)-etilsulfanil]-1H-imidazol-4-carboxílico
5011	
	N-[3-(2-Fluoro-4'-[[2-(S)-(hidroxi-3-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propilamino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
5012	
	N-(3-{2-Fluoro-4'-[(3-piridin-4-il-ureido)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
5013	
	N-(3-{2-Fluoro-4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureidometil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

Número de Compuesto	Estructura
5014	
	N-{4'-[5-(S)-(Acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetamida
5015	
	N-[3-(4'-[[3-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-propilamino]-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida
6001	
	N-(3-{2-Fluoro-4-[3-(3-imidazol-1-il-propil)-ureido]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
6002	
	N-{3-[2-Fluoro-4'-(3-tiazol-2-ilmetil-ureido)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil}-acetamida

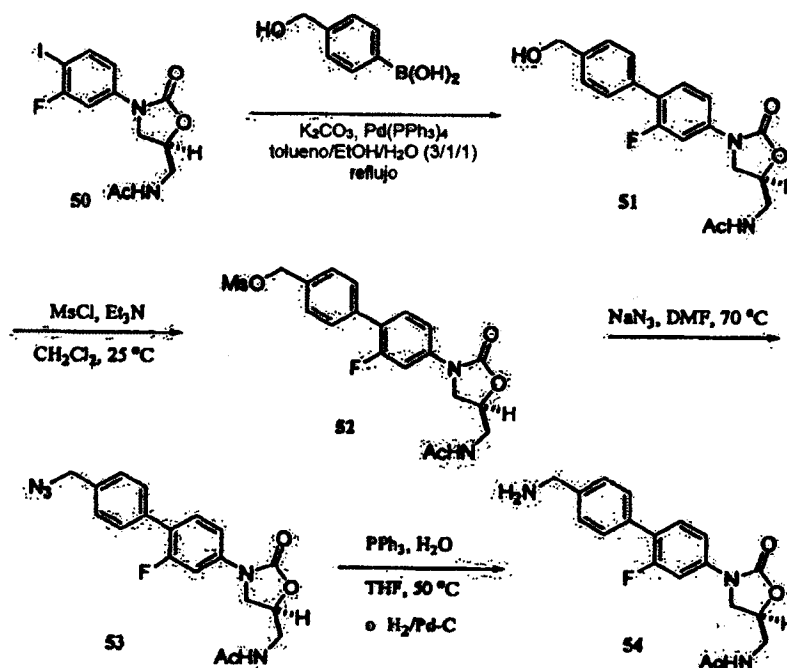
Número de Compuesto	Estructura
6003	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-(3-(2-piridin-2-il-etil)-ureido)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
6004	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-(3-piridin-4-ilmetil)-ureido)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
6005	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-(3-piridin-2-ilmetil)-ureido)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida
6006	
	N-(3-[2-Fluoro-4'-(3-piridin-4-il)-ureido)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil)-acetamida

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrómetro Bruker Avance 300 o Avance 500, o en algunos casos, un espectrómetro GE-Nicolet 300. Los disolventes de reacción comunes fueron de calidad de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o de calidad de la American Chemical Society (ACS), y fueron anhidros, como se obtuvieron del fabricante, a menos que se indique otra cosa. "Cromatografía" o "purificado por gel de sílice" se refiere a cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (EM Merck, Gel de Sílice 60, malla 230-400) a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1 - Síntesis de Precursores de Biarilo

El Esquema 1 representa la síntesis de diversos intermedios de biarilo. El intermedio de yodoaril oxazolidinona conocido **50** (véanse Patentes de Estados Unidos N° 5.523.403 y 5.565.571) se acopla a un ácido arilborónico sustituido (la reacción Suzuki) para producir un biaril alcohol **51**. Después, el mesilato **52**, la azida **53** y la amina **54** se sintetizan usando procedimientos químico bien conocidos para los expertos en la materia.

Esquema 1



Síntesis del alcohol 51

Una suspensión de N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **50** (14,0 g, 37 mmol) en tolueno (120 ml) se trató con ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (7,87 g, 51,8 mmol, 1,4 equiv.), carbonato potásico (K_2CO_3 , 15,32 g, 111 mmol, 3,0 equiv.), etanol (EtOH, 40 ml), and H_2O (40 ml) a 25 °C, y la mezcla resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón a 25 °C. Posteriormente, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$, 2,14 g, 1,85 mmol, 0,05 equiv.) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces de nuevo antes de calentarla cuidadosamente a reflujo durante 6 h. Cuando la cromatografía de capa fina (TLC) y la HPLC mostraron que el acoplamiento se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarla con H_2O (240 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarla a 0-5 °C durante 1 h. Los precipitados sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O (2 x 100 ml) y acetato de etilo al 20% (EtOAc)/hexano (2 x 50 ml) y se secaron al vacío. La N-[3-(2-Fluoro-4'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida en bruto deseada **51** (12,50 g, rendimiento de 94%) se obtuvo en forma de sólidos de color blanquecino. Se encontró que este material era esencialmente puro por HPLC y RMN 1H y se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,76 (s, 3H, $COCH_3$), 3,35 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,69 (dd, 1H, $J = 6,4, 9,2$ Hz), 4,08 (t, 1H, $J = 9,1$ Hz), 4,46 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, CH_2OH), 4,68 (m, 1H), 5,16 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz, OH), 7,25 - 7,52 (m, 7H, aromático-H), 8,18 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz, $NHCOCH_3$). CLEM (IEN) m/e 359 ($M + H$)⁺.

Síntesis del mesilato 52

Una suspensión de **51** (12,49 g, 34,90 mmol) en cloruro de metileno (CH_2Cl_2 , 150 ml) se trató con trietilamina (Et_3N , 7,07 g, 9,7 ml, 70 mmol, 2,0 equiv.) a 25 °C, y la mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C antes de tratarla gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (4,80 g, 3,24 ml, 41,9 mmol, 1,2 equiv.) a 0-5 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y HPLC mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con H_2O (100 ml) a 0-5 °C. Después, la mezcla se concentró al vacío para retirar la mayoría del CH_2Cl_2 , y la suspensión resultante se trató con H_2O (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarla a 0-5 °C durante 30 min. Los precipitados sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O (2 x 100 ml) y EtOAc al 20%/hexano (2 x 50 ml) y se secaron al vacío. El 4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico **52** (11,84 g, rendimiento de 78%) se obtuvo en forma de sólidos de color blanquecino, que se descubrió por TLC y HPLC que eran esencialmente puro y se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 437 ($M + H$)⁺.

Síntesis de la azida 53

Una solución de **52** (9,27 g, 21,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF, 50 ml) se trató con azida sódica (NaN_3 , 5,53 g, 85,04 mmol, 4,0 equiv.) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70-80 °C durante 4 h.

Cuando los análisis por TLC y HPLC mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con H₂O (150 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarse a 0-5 °C durante 1 h. Los precipitados sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H₂O (2 x 100 ml) y EtOAc al 20%/hexano (2 x 50 ml) y se secaron al vacío. La N-[3-(4'-azidometil-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida en bruto deseada **53** (7,16 g, rendimiento de 88%) se obtuvo en forma de sólidos de color blanquecino. Se encontró que el material era esencialmente puro por TLC y HPLC, y se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 384 (M + H)⁺.

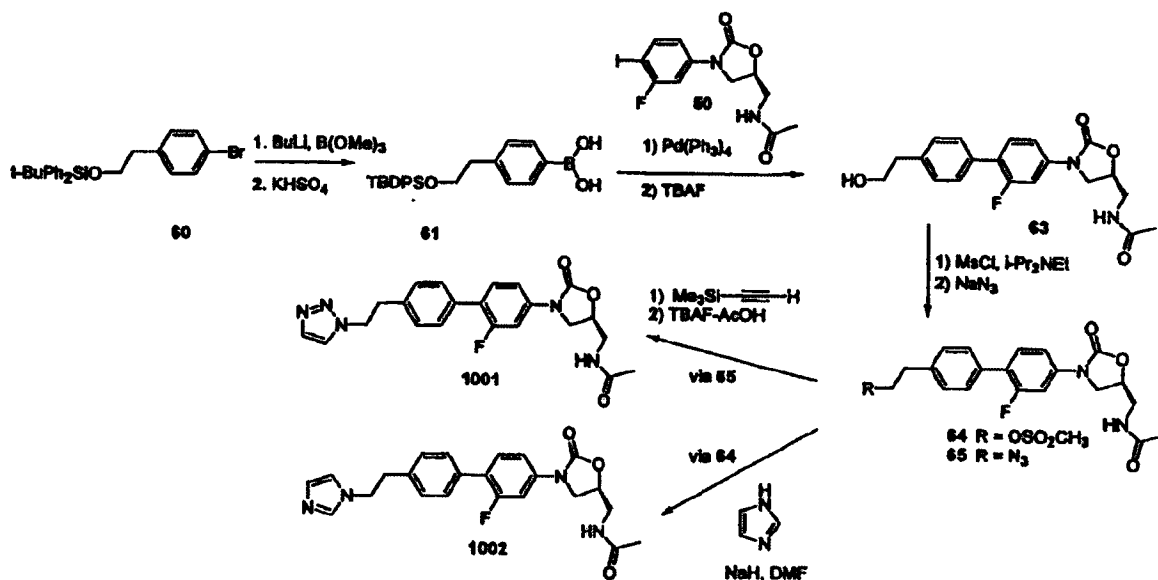
Síntesis de la amina **54**

Una solución de **53** (7,16 g, 18,69 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se trató con trifenilfosfina (PPh₃, 5,88 g, 22,43 mmol, 1,2 equiv.) y H₂O (3,6 g, 3,6 ml, 0,2 mmol, 11,0 equiv.) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 50-55 °C durante 12 h. Cuando los análisis TLC y HPLC mostraron que se había completado la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de retirar los disolventes al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-15%-CH₂Cl₂) para proporcionar la N-[3-(4'-aminometil-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida deseada **54** (5,82 g, rendimiento de 87%) en forma de cristales de color blanquecino, que tenían la suficiente pureza para usarse en reacciones posteriores. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,85 (s, 3H, COCH₃), 3,04 (s a, 2H, NH₂), 3,44 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,78 (m, 3H), 4,18 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 4,77 (m, 1H), 7,25 - 7,60 (m, 7H, aromático-H), 8,20 (t, 1H, J = 5,8 Hz, NHCOCH₃). CLEM (IEN) *m/e* 359 (M + 2H)²⁺.

Ejemplo 2 - Síntesis del Triazol **1001** y el Imidazol **1002**

El esquema 2 ilustra la síntesis del triazol **1001** y el imidazol **1002**. El bromuro de arilo **60** se convirtió en el ácido borónico **61**, que se usó en un acoplamiento de Suzuki con yoduro de arilo **50** para proporcionar el alcohol **63**, después de destilación. El alcohol se convirtió en el mesilato **64** y después en la azida **65**. La cicloadición de la azida **65** con trimetilsililacetileno, seguido de dessililación proporcionó el triazol **1001**. La alquilación del mesilato **64** con imidazol produjo el compuesto **1002**.

Esquema 2



Síntesis del bromuro **60**

A una solución de 4-bromofenil alcohol (5,60 g, 27,9 mmol), imidazol (3,80 g, 55,7 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en DMF (55 ml) se le añadió *t*-butildifenilclorosilano (TBDPSCI, 7,20 ml, 27,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml). La fase etérea combinada se lavó con agua (4 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo a 2% en hexanos) para producir 10,6 g de **60**.

Síntesis del ácido borónico **61**

A una solución de **60** (10,5 g, 24,0 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *n*-butillitio (*n*-BuLi, 2,5 M en hexano, 11,5 ml, 28,8 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 h antes de la adición de borato de trimetilo (3,54 ml, 31,2 mmol).

Después, la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se inactivó con hidrógeno sulfato potásico 1 M (KHSO₄, 25 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄ anhidro), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo a 25% en hexanos) para producir 5 g del ácido borónico **61**, en forma de una mezcla de ácido y anhídridos cíclicos.

5 Síntesis del alcohol **63**

A una mezcla del ácido borónico **61** (4,7 g, 11,7 mmol), la oxazolidinona conocida **50** (4,00 g, 10,6 mmol; véanse Patentes de Estados Unidos N° 5.523.403 y 5.565.571), carbonato potásico (K₂CO₃, 4,40 g, 31,8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,613 g, 5 mol%) se le añadió tolueno (90 ml), etanol (30 ml) y H₂O (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de argón, se concentró y se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄ anhidro), se concentró y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución este material en bruto en THF (70 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 20 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con agua (4 x 100 ml) para producir 3,5 g de **63**. CLEM (IEN), *m/z* 373 (M+H).

15 Síntesis del mesilato **64** y la azida **65**

A una solución de **63** (1,0 g, 2,7 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml), DMF (4 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hunig, 0,75 ml, 4,05 mmol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml, 2,7 mmol) a 0 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en CH₂Cl₂ (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó y se concentró para proporcionar **64** en forma de un sólido. El sólido en bruto **64** obtenido de esta manera se calentó con NaN₃ (0,35 g, 5,4 mmol) a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó y se concentró para producir 1,1 g de la azida pura **65**. CLEM (IEN) *m/z* 398 (M+H).

Síntesis del triazol **1001**

Una solución de la azida **65** (100 mg, 0,252 mmol) y trimetilsililacetileno (0,072 ml, 0,504 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 90 °C hasta que se consumió la azida. La mezcla de reacción se concentró y se trató con TBAF (1 ml, 1 mmol) y ácido acético (0,028 ml, 0,504 mmol) en THF (3 ml). La solución se agitó durante 72 h y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol a 4% (MeOH) en CH₂Cl₂ para producir 85 mg de **1001**. CLEM (IEN) *m/z* 424 (M+H).

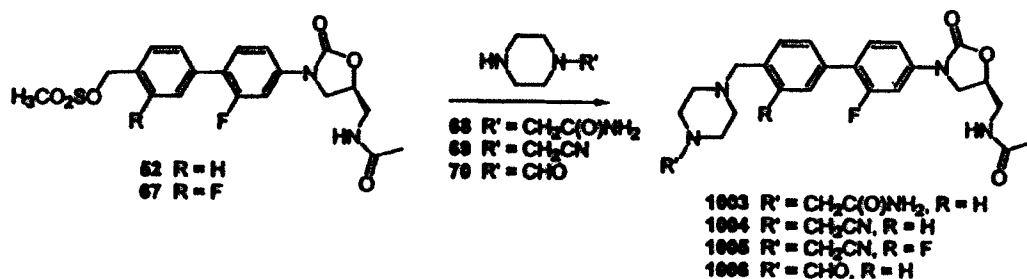
Síntesis del imidazol **1002**

A una solución de imidazol (70 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro sódico (NaH, 60%, 41 mg, 1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición del mesilato **64** (114 mg, 0,250 mmol). La solución resultante se calentó a 80 °C durante 3 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH a 5% en CH₂Cl₂). Después de la trituración con éter, el residuo proporcionó 40 mg de **1002**. CLEM (IEN) *m/z* 423 (M+H).

Ejemplo 3 - Síntesis de las Piperazinas **1003-1006**

35 El Esquema 3 ilustra la síntesis de los compuestos **1003-1006**. El mesilato **52** sirvió como agente de alquilación para los intermedios de piperazina **68**, **69** y **70**, para proporcionar los compuestos **1003**, **1004** y **1006**, respectivamente. El mesilato **67** se empleó para alquilar el intermedio de piperazina **69**, para proporcionar el compuesto **1005**.

Esquema 3



Síntesis de mesilato **67**

40 El mesilato **67** se sintetizó acoplado el yoduro **50** y ácido 4-formil-3-fluorofenilborónico, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[3-(2-fluoro-4'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (véase Ejemplo 1). El biaril aldehído obtenido (1,0 g, 2,67 mmol) se suspendió en 40 ml de metanol y la

mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,112 g, 2,943 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 min. Se añadió agua (20 ml) y después de agitar durante 20 min más, la mezcla se repartió entre cloruro de metileno y salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el alcohol esperado (900 mg).

El alcohol anterior (900 mg) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), DMF (13 ml) y base de Hunig (1,23 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (557 µl, 7,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C. El análisis CLEM indicó una mezcla del mesilato deseado y algo del cloruro de bencilo correspondiente. La mezcla se agitó durante 30 min más y después se concentró. El residuo se trató con 400 ml de agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El secado al vacío durante una noche produjo 750 mg del mesilato en bruto **67** (en forma de una mezcla con algo del cloruro correspondiente).

Síntesis de la piperazina **68**

Una solución de carboxilato de *tert*-butil-1-piperazina (1 g, 5,4 mmol), bromoacetamida (820 mg, 5,94 mmol) y base de Hunig (1,2 ml, 7,2 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía ultrarrápida (19:1:0,01 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) para producir 1,3 g de piperazinil acetamida protegida con BOC pura. A una solución de la acetamida (250 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA, 5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir **68** que se usó para reacciones posteriores sin purificación adicional.

Síntesis de la piperazina **69**

Una solución de carboxilato de *tert*-butil-1-piperazina (1 g, 5,4 mmol), bromoacetnitrilo (0,5 ml, 5,94 mmol) y base de Hunig (1,2 ml, 7,2 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía ultrarrápida (19:1:0,01 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) para producir 1,3 g de piperazinil acetnitrilo protegido con BOC puro. A una solución del piperazinil acetnitrilo (300 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir **69**, que se usó para reacciones posteriores sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto **1003**

Una solución de mesilato de **52** (138 mg, 0,320 mmol) y **68** (~1 mmol) en base de Hunig (2 ml) y DMF (8 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20:1:0,01 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) para producir **1003**, CLEM (IEN) *m/z* 484 (M + H)⁺.

Síntesis del compuesto **1004**

El compuesto **1004** se sintetizó a partir del mesilato **52** y el intermedio de piperazina **69** de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **1003**. CLEM (IEN) *m/z* 466 (M + H)⁺.

Síntesis del compuesto **1005**

El compuesto **1005** se sintetizó a partir del mesilato **67** y el intermedio de piperazina **69** de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **1003**. CLEM (IEN) *m/z* 484 (M+H)⁺.

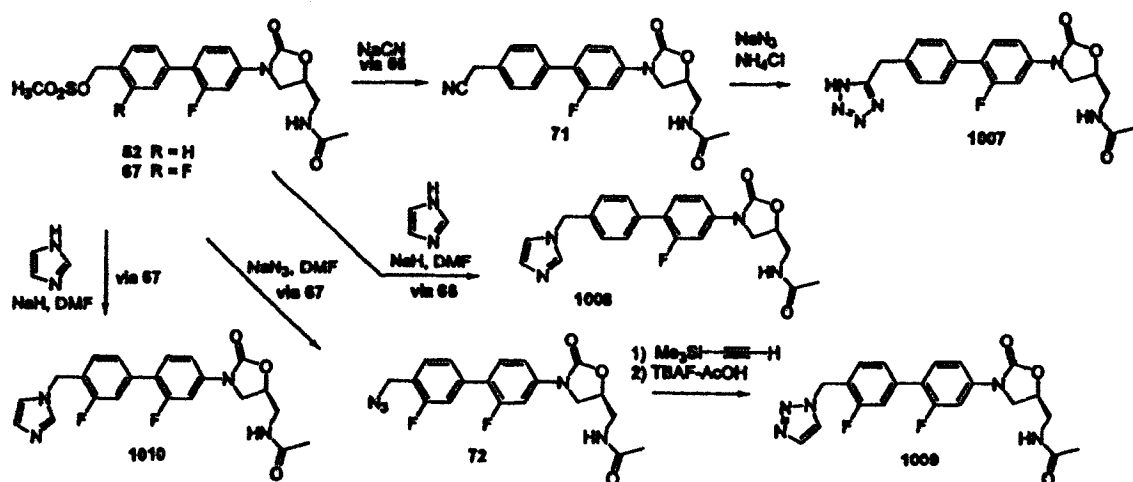
Síntesis del compuesto **1006**

El compuesto **1006** se sintetizó a partir del mesilato **52** y el intermedio de piperazina disponible en el mercado **70** de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **1003**. CLEM (IEN) *m/z* 455 (M + H)⁺.

Ejemplo 4 - Síntesis de los compuestos **1007-1010**

El Esquema 4 ilustra la síntesis de los compuestos **1007-1010**. El mesilato **52** se convirtió en el nitrilo **71**, que posteriormente se transformó en el tetrazol **1007**. El mesilato **52** sirvió como agente de alquilación para que el anión obtenido a partir del imidazol proporcionara el derivado de imidazol **1008**. El mesilato **67** se convirtió en la azida **72**, que posteriormente se convirtió en el triazol **1009**. El mesilato **67** sirvió como agente de alquilación para que el anión obtenido a partir del imidazol proporcionara el derivado de imidazol **1010**.

Esquema 4



Síntesis del tetrazol 1007

A una solución del mesilato **52** (2,0 g, 4,6 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió cianuro sódico (NaCN, 0,45 g, 9,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (800 ml). El sólido obtenido de esta manera se filtró y se pasó a través de un pequeño lecho de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 12:1) para producir 1,8 g del nitrilo **71**. CLEM (IEN) *m/z* 368 (M + H)⁺.

Una mezcla de **71** (100 mg, 0,272 mmol), NaN₃ (40 mg, 0,598 mmol) y cloruro de amonio (NH₄Cl, 32 mg, 0,598 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH a 10% en CH₂Cl₂) para producir 35,6 mg del tetrazol **1007**. CLEM (IEN) *m/z* 411 (M + H)⁺.

Síntesis del imidazol 1008

A una solución de imidazol (37,4 mg, 0,550 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (60%, 20 mg, 0,50 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición del mesilato **52** (200 mg, 0,459 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 2 h y se vertió en agua (75 ml). La suspensión acuosa se extrajo con MeOH a 10% en CH₂Cl₂ (3 x 75 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro), se concentró y se trituró con éter para producir 170 mg del imidazol **1008**. CLEM (IEN) *m/z* 409 (M + H)⁺.

Síntesis de azida 72

El mesilato en bruto **67** (100 mg, 0,224 mmol; en forma de una mezcla con un poco del cloruro de bencilo correspondiente) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió azida sódica (114,6 mg, 1,762 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar la azida **72** en forma de un sólido (190 mg).

Síntesis del triazol 1009

El compuesto **1009** se sintetizó a partir de la azida **72** y trimetilsililacetileno, de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis del triazol **1001**. CLEM (IEN) *m/z* 428 (M + H)⁺.

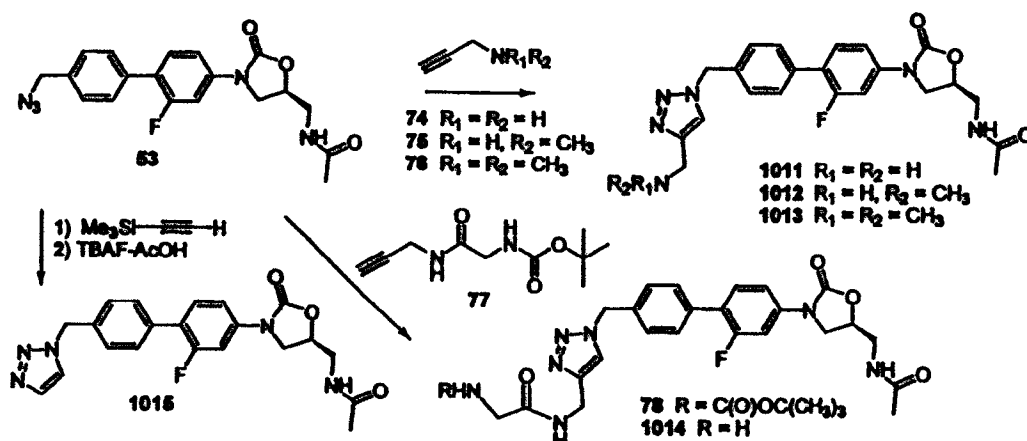
Síntesis del imidazol 1010

El compuesto **1010** se sintetizó a partir del mesilato **67** e imidazol, de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis del derivado de imidazol **1008**. CLEM (IEN) *m/z* 427 (M + H)⁺.

Ejemplo 5 - Síntesis de los Compuestos 1011-1015

El esquema 5 ilustra la síntesis de los compuestos **1011-1015**. La cicloadición de la azida **53** con los aquinos **74-76** proporcionó los triazoles **1011-1013**, respectivamente. La cicloadición de la azida **53** con el alquinilo **77** dio el intermedio protegido con BOC **78**, que después se escindió para proporcionar el derivado **1014**. La cicloadición de la azida **53** con trimetilsililacetileno, seguido de destilación, produjo el triazol **1015**.

Esquema 5

**Síntesis del triazol 1011**

Una solución de la azida **53** (0,10 g, 0,26 mmol) en la propargilamina **74** (0,50 ml) se trató con yoduro de cobre (0,05 g, 0,26 mmol) y se agitó a 23 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y MeOH, y se purificó por cromatografía ultrarrápida y TLC preparativa para proporcionar **1011** en forma de un sólido de color pardo (0,027 g; 24%). CLEM (IEN) m/z 439 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del triazol 1012

Una solución de la azida **53** (0,10 g, 0,26 mmol) en la N-metilpropargilamina **75** (0,50 ml) se trató con yoduro de cobre (5,00 mg, 0,026 mmol) y se agitó a 23 °C durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar **1012** en forma de un sólido de color pardo (0,038 g; 32%). CLEM (IEN) m/z 453 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis de triazol 1013

Una solución de la azida **53** (0,10 g, 0,26 mmol) en la N,N-dimetilpropargilamina **76** (0,056 ml, 0,520 mmol) se trató con yoduro de cobre (5,00 mg, 0,026 mmol) y se agitó a 23 °C durante 12 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **1013** en forma de una película de color amarillo (0,073 g; 60%). CLEM (IEN) m/z 467 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del alquino 77

Una solución de la propargilamina **74** (0,34 ml, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se trató con BOC-glicina (0,96 g, 5,5 mmol) y EDCI (1,1 g, 5,5 mmol), y se agitó a 23 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1,0 M (acuoso), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (NaHCO_3), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el alquino **77** (0,51 g; 48%).

Síntesis de triazol 1014

Una solución de la azida **53** (0,15 g, 0,39 mmol) en THF (2 ml) se trató con el alquino **77** (0,17 g, 0,78 mmol) y yoduro de cobre (7,00 mg, 0,039 mmol) y se agitó a 23 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **78** en forma de un polvo de color blanco (0,16 g; 68%). CLEM (IEN) m/z 618 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Una solución de **78** (0,15 g, 0,25 mmol) se trató con HCl (1,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano) y se agitó a 23 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió de nuevo dos veces en cloruro de metileno y se evaporó para proporcionar **1014** en forma de una película de color blanco (0,14 g, 100%). CLEM (IEN) m/z 496 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis de triazol 1015

Una solución de la azida **53** (0,75 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se trató con trimetilacetileno (2,3 ml, 20 mmol) y se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el triazol sustituido con sililo esperado en forma de una espuma de color pardo (0,24 mg; 25%). CLEM (IEN) m/z 482 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

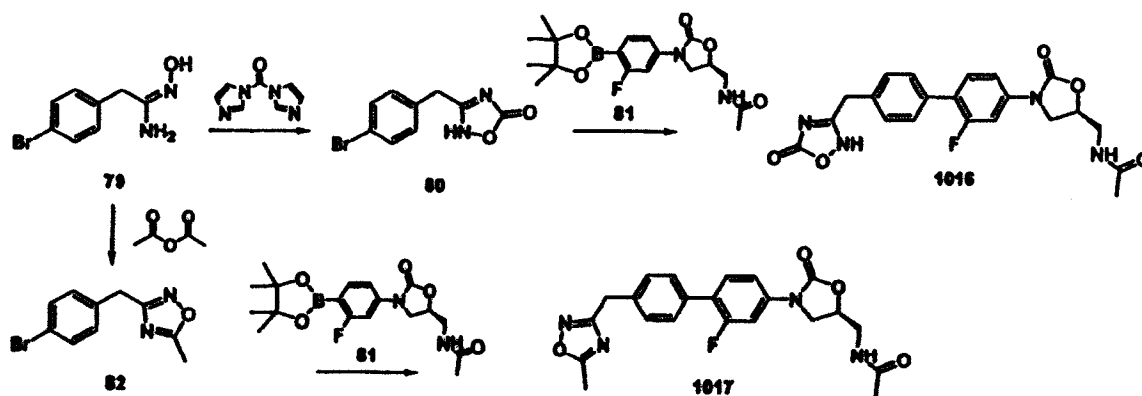
Una solución del triazol sustituido con el sililo anterior (0,050 g, 0,10 mmol) en THF (0,20 ml) se trató con ácido

acético (6 µl, 0,10 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,21 ml de una solución 1,0 M en THF) y se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó para proporcionar **1015** en forma de un polvo de color blanco (0,020 g; 47%). CLEM (IEN) *m/z* 432 (M + Na)⁺.

5 Ejemplo 6 - Síntesis de los Compuestos 1016-1017

El esquema 6 ilustra la síntesis de los compuestos **1016-1017**. La hidroxiamidina **79** se convirtió en el bromuro **80** que posteriormente se acopló al boronato **81** para proporcionar el compuesto **1016**. La hidroxiamidina **79** se transformó en el oxadiazol **82**, que se acopló al boronato **81** para proporcionar el compuesto **1017**.

Esquema 6



10 Síntesis de la hidroxiamidina 79

Una solución de 4-bromofenilacetone nitrilo (10 g, 54 mmol) en metanol (100 ml) se trató con bicarbonato sódico (2,2 g, 57 mmol) e hidrócloruro de hidroxilamina (4,0 g, 57 mmol) y se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de bicarbonato sódico (0,21 g, 5,4 mmol) e hidrócloruro de hidroxilamina (0,38 g, 5,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar la hidroxiamidina **79** en forma de un polvo de color azul (4,0 g; 34%).

Síntesis del bromuro 80

Una solución de la hidroxiamidina **79** (0,20 g, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (0,18 g, 1,1 mmol) y diazabicycloundeceno (DBU, 0,15 ml, 0,97 mmol) y se agitó a 105 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de agua se trató con HCl 1,0 M (acuoso) hasta que el pH fue 2, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el bromuro **80** en forma de un polvo de color amarillo (0,11 g; 49%).

Síntesis del boronato 81

Una suspensión de *N*-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]acetamida **62** (20,0 g, 52,8 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (130 ml) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (10,2 g, 11,6 ml, 80,0 mmol) y trietilamina (16,0 g, 22,4 ml, 158,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón de antes de tratarse con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (Pd(dppf)₂Cl₂, 1,32 g, 1,6 mmol, 0,03 equiv.) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo tres veces en una corriente constante de argón antes de que se calentara a reflujo durante 7 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo residual se secó adicionalmente al vacío para proporcionar la *N*-[3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]acetamida deseada en bruto **81** (18,8 g, 20,0 g teóricos, 94%) en forma de un sólido de color pardo que fue lo suficientemente puro para usarse en reacciones posteriores.

Síntesis del compuesto 1016

Una solución del éster boronato **81** (0,085 g, 0,220 mmol), el bromuro **80** (0,055 g, 0,220 mmol) y carbonato potásico (0,12 g, 0,90 mmol) en dioxano (1,4 ml), etanol (0,46 ml) y agua (0,46 ml) se desgasificó y se trató con Pd(dppf)Cl₂

(6,0 mg, 6,7 μ mol), se desgasificó de nuevo y se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y agua, y el precipitado en la fase de agua se recuperó por filtración al vacío para proporcionar **1016** en forma de un polvo de color gris (0,034 g; 36%). CLEM (IEN) m/z 427 ($M + H$)⁺.

Síntesis del bromuro **82**

- 5 Una solución de la hidroxiamidina **79** (0,25 g, 1,1 mmol) en piridina (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de anhídrido acético (0,11 ml, 1,1 mmol) en piridina (5 ml) y después se agitó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1,0 M HCl (acuoso), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar bromuro **82** en forma de una película transparente (0,10 g; 36%).

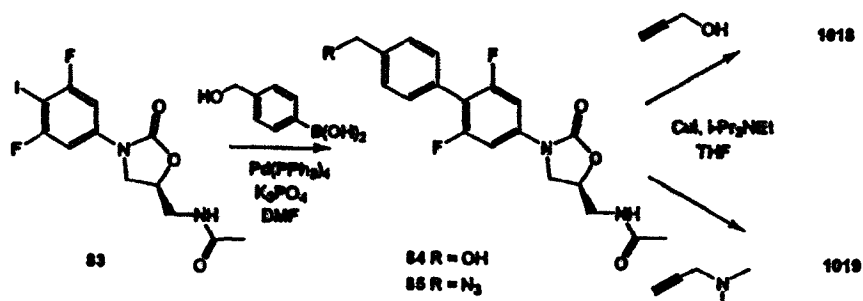
10 Síntesis del compuesto **1017**

- Una solución del éster boronato **81** (0,15 g, 0,40 mmol), el bromuro **82** (0,10 g, 0,40 mmol) y carbonato potásico (0,22 g, 1,6 mmol) en dioxano (2,5 ml), etanol (0,83 ml) y agua (0,83 ml) se desgasificó y se trató con $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10,0 mg, 0,012 mmol), se desgasificó de nuevo y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase de agua se extrajo con 2 x CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y TLC preparativa para proporcionar **1017** en forma de un polvo de color blanco (0,054 g; 32%). CLEM (IEN) m/z 425 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 7 - Síntesis de los Compuestos **1018-1019**

- EL Esquema 7 ilustra la síntesis de los compuestos **1018-1019**. El yoduro de arilo conocido **83** se acopló a ácido 4-hidroximetilborónico para proporcionar el biaril alcohol **84**. El alcohol **84** se convirtió en la azida **85**, que se usó en reacciones de cicloadición de alquino para proporcionar los triazoles **1018** y **1019**.

Esquema 7



Síntesis de la azida **85**

- El yoduro de arilo conocido **83** (Gravestock, M.B., Solicitud Internacional de Patente WO9910342) (1,00 g, 2,52 mmol) se disolvió en 6 ml de DMF. Se añadió ácido 4-hidroximetil-fenilborónico (0,461 g, 3,03 mmol), seguido de fosfato potásico (K_3PO_4 , 0,804 g, 3,79 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,292 g, 0,253 mmol). La mezcla se desgasificó evacuando el aire del matraz, y rellenando con argón (3 veces), y después se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice usando una mezcla de gradiente de metanol/cloruro de metileno (1% a 8%) para proporcionar el alcohol **84** (0,315 g, 0,838 mmol; 33%) en forma de un sólido de color marfil. Una muestra analítica se obtuvo recristalizando el material en metanol/cloruro de metileno/pentano. CLEM (IEN) m/z 377.

- El alcohol **84** (0,889 g, 2,36 mmol) se suspendió en 0,3 ml de cloruro de metileno y 0,3 ml de DMF. Se añadió trietilamina (0,66 ml, 4,74 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,260 ml, 3,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Después, la mezcla se repartió con acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió en 3 ml de DMF y se añadió azida sódica (0,384 g, 5,91 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice usando una mezcla de gradiente de metanol/cloruro de metileno (1% a 4%) para proporcionar la azida **85** (0,480 g, 1,20 mmol; 51%) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (IEN) m/z 402.

Síntesis del triazol **1018**

La azida **85** (0,084 g, 0,209 mmol) se disolvió en 0,7 ml de THF y se añadió propargil alcohol (25 μ l, 0,400 mmol), seguido de base de Hunig (73 μ l, 0,400 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,040 g, 0,210 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente y después se puso en un congelador a -20 °C durante 2 días.

Después, la mezcla se repartió con acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y después con metanol a 2%/cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice usando una mezcla de gradiente de metanol/cloruro de metileno (1% a 8%) para proporcionar el triazol **1018** (0,060 g, 0,131 mmol; 63%) en forma de un sólido de color marfil. CLEM (IEN) m/z 458.

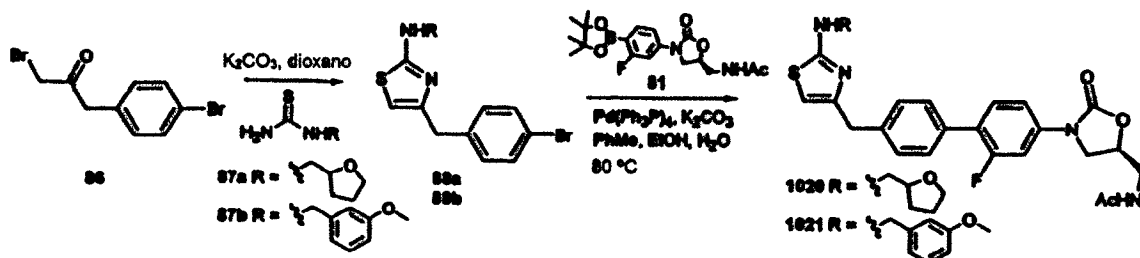
Síntesis de triazol 1019

La azida **85** (0,135 g, 0,337 mmol) se disolvió en 1,5 ml de THF y se añadió dimetil-prop-2-inil-amina (72 μl , 0,674 mmol), seguido de $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (117 μl , 0,674 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,064 g, 0,337 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente (los disolventes se evaporaron durante una noche con presión positiva de gas argón). El residuo se suspendió en acetato de etilo y cloruro de metileno, y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo y cloruro de metileno, y los lavados orgánicos combinados se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice usando una mezcla de gradiente de metanol/cloruro de metileno (0% a 14%) y el producto obtenido se trituró con cloruro de metileno y pentano. El sólido de color castaño se recogió para proporcionar el triazol **1019** (0,072 g, 0,149 mmol; 44%). CLEM (IEN) m/z 485.

Ejemplo 8 - Síntesis de los Compuestos 1020-1021

El esquema 8 ilustra la síntesis de los compuestos **1020-1021**. La bromocetona **86** se sometió a acilación con las tioureas **87a** y **87b** para proporcionar los triazoles **88a** y **88b**, respectivamente. El acoplamiento de **88a** y **88b** con el boronato **81** produjo los triazoles **1020** y **1021**.

Esquema 8



Síntesis del triazol 88a

La bromocetona **86** (0,29 g, 1,0 mmol) se disolvió en dioxano (10 ml). Se añadieron secuencialmente la tiourea **87a** (0,19 g, 1,2 mmol) y carbonato potásico (0,28 g, 2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y salmuera. Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre K_2CO_3 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar **88a**, en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g) que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/z 353 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del triazol 1020

El bromuro de arilo en bruto **88a** obtenido anteriormente (0,20 g, 0,56 mmol), el éster boronato **81** (0,25 g, 0,66 mmol) y K_2CO_3 (0,14 g, 1,0 mmol) se combinaron con una mezcla 1:1:1 de tolueno, etanol y agua (cada uno 2 ml). La suspensión se degasificó aplicando alternativamente alto vacío a la mezcla de reacción y enjuagando con argón seco. Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de 9:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, y se lavó con agua y salmuera (cada uno 50 ml). Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo una vez con 50 ml de 9:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre K_2CO_3 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,48 g de un sólido de color pardo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 25 mm x 6" eluyendo con 7:3 de acetona/hexano) para producir **1020** en forma de un sólido de color blanquecino (0,17 g, 0,32 mmol). CLEM (IEN) m/z 525 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis de triazol 1021

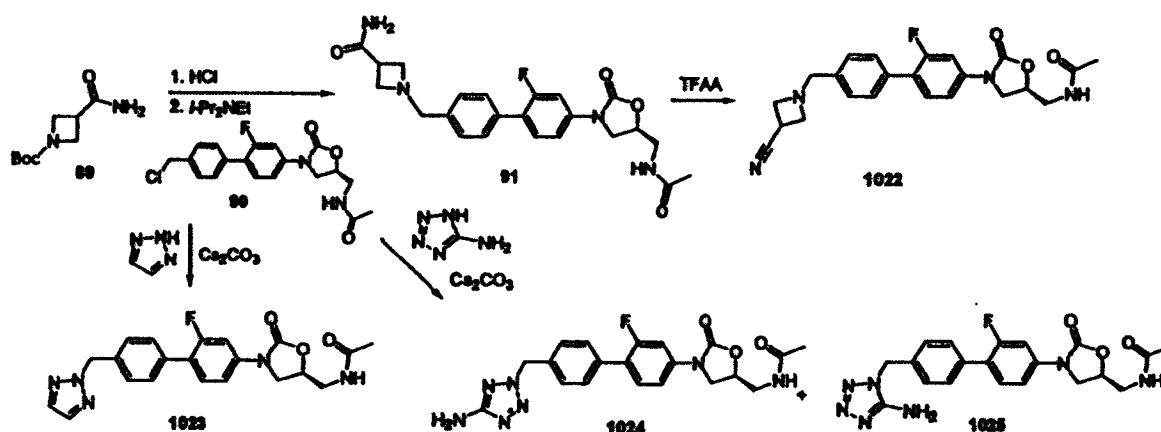
El compuesto **21** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para **1020**, usando la tiourea **88b** en lugar de **88a**. La reacción produjo **1021** en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 0,21 mmol). CLEM (IEN) m/z 561 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 9 - Síntesis de los Compuestos 1022-1025

Esquema 9 ilustra la síntesis de los compuestos **1022-1025**. La azetidina **89** se desprotegió y se alquiló con el cloruro **90** para proporcionar la amida **91**. La amida de **91** se deshidrató con anhídrido trifluoroacético para producir

el nitrilo **1022**. La alquilación de 1,2,3-triazol con el cloruro de bencilo **90** dio el triazol **1023**. De forma análoga, la alquilación de 5-aminotetrazol con el cloruro de bencilo **90** produjo una mezcla del tetrazol **1024** y el tetrazol **1025**.

Esquema 9



Síntesis del cloruro 90

- 5 La *N*-[3-(2-fluoro-4'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **51** (3,0 g, 8,4 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y base de Hunig (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 12,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió en 100 ml NaHCO₃ acuoso sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 3,9 g de un sólido oleoso de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el cloruro **90** en forma de un sólido de color blanquecino (2,7 g, 7,2 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 377 (M + H)⁺, 418 (M + CH₃CN + H)⁺, 440 (M + CH₃CN + Na)⁺.

Síntesis de la amida 91

- 15 Una solución de **89** (J. Med. Chem. 1993, 36, 801) (33 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató con HCl 4,0 M-dioxano (0,2 ml) y se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en DMF (1,0 ml), se trató con el cloruro de bencilo **90** (63 mg, 0,17 mmol) y base de Hunig (0,17 ml, 1,0 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por TLC preparativa (NH₄OH a 1%-MeOH 10%-CH₂Cl₂ 89%) para proporcionar **91** (36 mg; 50%) en forma de un polvo castaño. CLEM (IEN) *m/z* 441,1 (M + H)⁺.

Síntesis del nitrilo 1022

- 20 Una solución de **91** (26 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató con piridina (0,02 ml, 0,2 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,035 ml, 0,21 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por TLC preparativa (NH₄OH a 1%-MeOH a 10%-CH₂Cl₂ a 89%) para proporcionar **1022** (6,0 mg; 24%) en forma de un polvo castaño. CLEM (IEN) *m/z* 423,1 (M + H)⁺.

Síntesis del triazol 1023

- 25 Una solución de **90** (0,19 g, 0,50 mmol) en DMF (2,0 ml) se trató con 1,2,3-triazol (0,058 ml, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (Cs₂CO₃, 0,33 g, 1,0 mmol) y se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración y se purificó por TLC preparativa (MeOH a 10%-CH₂Cl₂ a 45%-EtOAc a 45%) para proporcionar **1023** (39 mg; 19%) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (IEN) *m/z* 473,2 (M + CH₃CN + Na)⁺.

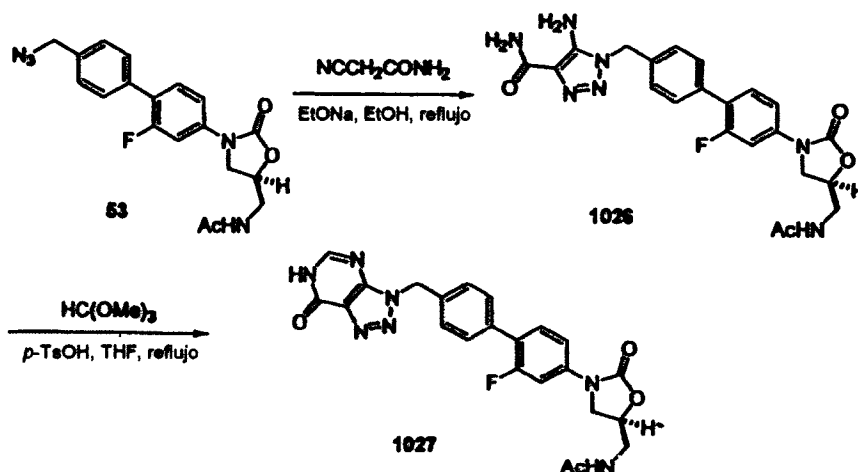
30 Síntesis de los tetrazoles 1024 y 1025

- 35 Una solución de **90** (0,19 g, 0,50 mmol) en DMF (2,0 ml) se trató con 5-aminotetrazol (87 mg, 1,0 mmol) y Cs₂CO₃ (0,33 g, 1,0 mmol) y se agitó a 23 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración y se suspendió en 50 ml de una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y MeOH. El material insoluble (55 mg; 26%) se aisló por filtración y se le asignó la estructura de **1024**. CLEM (IEN) *m/z* 426,1 (M + H)⁺. El material soluble se aisló por evaporación y se purificó por TLC preparativa (NH₄OH a 1%-MeOH a 10%-CH₂Cl₂ a 89%) para proporcionar un polvo de color blanco, al que se le asignó la estructura de **1025** (39 mg; 19%). CLEM (IEN) *m/z* 489,2 (M + CH₃CN + Na)⁺.

Ejemplo 10 - Síntesis de los Compuestos 1026 y 1027

El Esquema 10 ilustra la síntesis de los compuestos **1026** y **1027**. La azida **53** se convirtió en el triazol **1026**, que después se cicló para dar el compuesto **1027**.

Esquema 10



Síntesis del triazol **1026**

- 5 Una solución de la azida **53** (383 mg, 1,0 mmol) en etanol (4,0 ml) se trató con cianoacetamida (101 mg, 1,2 mmol) y una solución de etóxido sódico (solución a 21% en peso en etanol, 648 mg, 0,75 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de calentarla a reflujo durante 2 h. Cuando el análisis TLC mostró que se había completado la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con H_2O (10 ml). Después, el precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el triazol deseado **1026** (312 mg; 67%) en forma de un polvo blanquecino, que fue lo suficientemente puro para usarse en reacciones posteriores. CLEM (IEN) m/z 468 ($M + H$)⁺.

Síntesis del compuesto **1027**

- 15 Una suspensión de **1026** (165 mg, 0,353 mmol) en THF anhidro (5 ml) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (34,2 mg, 0,18 mmol) y ortoformiato de trimetilo (374 mg, 0,386 ml, 3,53 mmol) a 25 °C, en una atmósfera de N_2 y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna (elusión de gradiente de MeOH a 5-10%/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto deseado **1027** (42 mg; 25%), en forma de un polvo de color blanco. CLEM (IEN) m/z 478 ($M + H$)⁺.

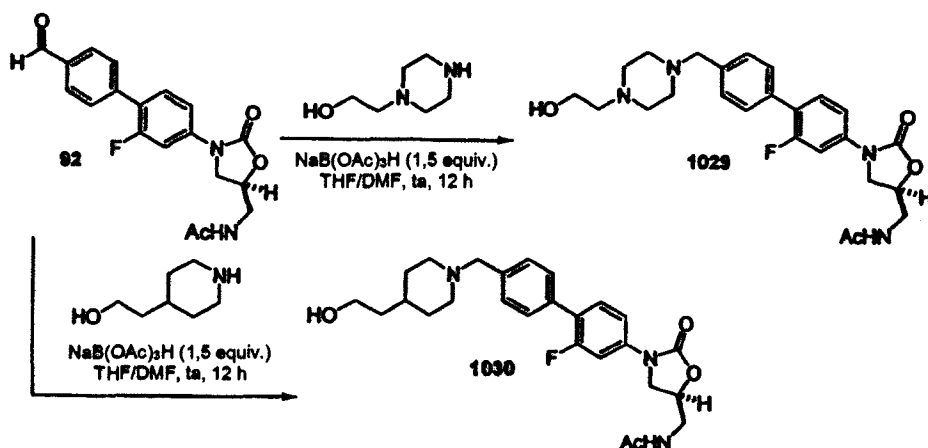
20 Ejemplo 11- Síntesis del Triazol **1028**

- 25 Una suspensión de la azida **53** (124 mg, 0,324 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5,0 ml), se trató con propargil alcohol (182 mg, 0,19 ml, 3,24 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%/CH₂Cl₂) para proporcionar el triazol **1028** (93,9 mg; 66%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (IEN) m/z 440 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 12 - Síntesis de la Piperazina **1029** y la Piperidina **1030**

El esquema 11 ilustra el procedimiento químico de aminación reductora usado para sintetizar **1029** y **1030**.

Esquema 11



Síntesis de piperazina 1029

Una solución del aldehído **92** (preparada a partir del yoduro **50** y ácido 4-formilborónico de la misma manera que *N*-[3-(2-fluoro-4'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida en el Ejemplo 1) (180 mg, 0,5 mmol) y 2-piperidin-4-il-etanol (65 mg, 0,065 ml, 0,5 mmol) en THF anhidro (4,0 ml) y DMF anhidra (1,0 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (160 mg, 0,75 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar la piperazina **1029** (306 mg; 65%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente, al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 471 (M + H)⁺.

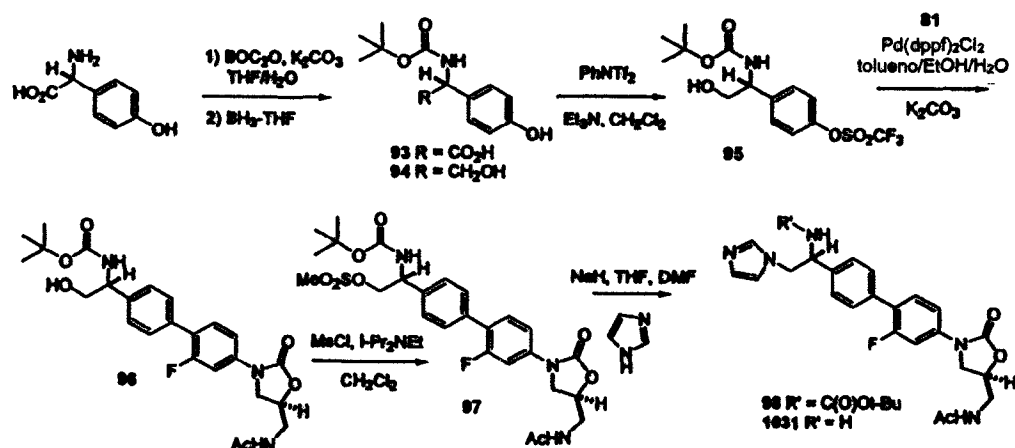
Síntesis de la piperidina 1030

Una solución del aldehído **92** (356 mg, 1,0 mmol) y 2-piperazin-1-il-etanol (130 mg, 0,123 ml, 1,0 mmol) en THF anhidro (8,0 ml) y DMF anhidra (1,6 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 318 mg, 1,5 mmol) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar **1030** (169 mg; 72%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 470 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 13 - Síntesis del Imidazol 1031

El Esquema 12 representa la síntesis del derivado de tetrazol **1031**. Se convirtió *D*-*p*-hidroxifenilglicina en el triflato **95**, que posteriormente se acopló al boronato **81** para proporcionar al alcohol **96**. La mesilación de **96**, seguido de desplazamiento con el anión del imidazol y la desprotección del grupo BOC, dio el derivado de **1031**.

Esquema 12



Síntesis del triflato 95

Una solución de D-*p*-hidroxifenilglicina (23,8 g, 142,3 mmol) y carbonato potásico (39,3 g, 284,6 mmol) en THF (200 ml) y H_2O (200 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (BOC_2O , 34,14 g, 156,6 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (200 ml) y H_2O (200 ml). Las dos fases se separaron, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se descartaron. Después, la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl a pH 4 antes de extraerla con acetato de etilo (2 x 200 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. Los sólidos residuales de color blanco se secaron adicionalmente al vacío para proporcionar el ácido deseado en bruto 93 (36,5 g; 96%), que tuvo una pureza adecuada para su uso en reacciones posteriores.

Una solución del ácido 93 (4,005 g, 15 mmol) en THF anhidro (20 ml) se trató gota a gota con una solución 1 M de BH_3 -THF en THF (30 ml, 30 mmol) a 0-5 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h más. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción de reducción se había completado, la mezcla de reacción se trató con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min antes de que separara, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y una solución acuosa saturada NaCl (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el alcohol deseado 94 (2,50 g; 66%) en forma de un polvo de color blanco que tuvo la suficiente pureza para su uso en reacciones posteriores.

Una suspensión de alcohol 94 (670 mg, 2,65 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con *N*-feniltrifluorometano sulfonamida (947 mg, 2,65 mmol) y trietilamina (535,3 mg, 0,74 ml, 5,3 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h más. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml). Después, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente MeOH 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el triflato 95 (945 mg; 93%), en forma de un polvo de color blanco que tuvo la suficiente pureza para su uso en reacciones posteriores.

Síntesis del alcohol 96

Una solución del boronato 81 (2,162 g, 5,72 mmol) y el triflato 95 (1,70 g, 4,4 mmol) en tolueno (24 ml) se trató con carbonato potásico sólido (1,82 g, 13,2 mmol), etanol (8,0 ml) y H_2O (8,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón antes de tratarse con $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (184 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo tres veces en una corriente constante de argón antes de calentarla a reflujo durante 2 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el éster *tert*-butilico del ácido (1-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-2-hidroxi-etil)carbámico 96

(1,543 g; 72%) en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío.

Síntesis del mesilato 97

Una suspensión de alcohol 96 (694 mg, 1,43 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (388 mg, 0,522 ml, 2,85 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (196 mg, 0,132 ml, 1,71 mmol) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h más. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH a 0-5%-elusión de gradiente CH_2Cl_2) para proporcionar el mesilato 97 (647 mg; 80%) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que tuvo una pureza adecuada para su uso en reacciones posteriores.

Síntesis de imidazol 98

Una solución de imidazol (41 mg, 0,6 mmol) en THF anhidro (3 ml) se trató con NaH (dispersión en aceite a 60%, 29 mg, 0,72 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 30 min antes de añadir una solución del mesilato 97 (170 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidra (3,0 ml). Después, la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 30 min antes de calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el imidazol 98 (46 mg; 29%) en forma de un sólido de color amarillo.

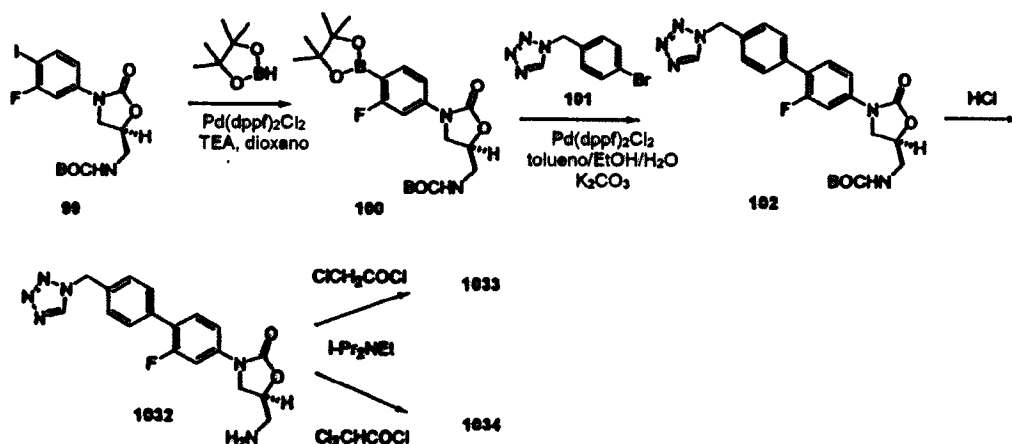
Síntesis de imidazol 1031

Una solución del imidazol 98 (23 mg, 0,043 mmol) en MeOH (1,0 ml) se trató con una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (3,0 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, los disolventes se retiraron al vacío y el hidrocloreto de *N*-{3-[4'-(1-amino-2-imidazol-1-il-etil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}acetamida 1031 (18,8 mg; 100%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (IEN) m/z 438 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 14 - Síntesis de los tetrazoles 1032-1034

El Esquema 13 representa la síntesis de los derivados de tetrazol 1032-1034. El yoduro 99 se convirtió en el boronato 100 que sirvió como compañero de acoplamiento para el bromuro 101 para proporcionar el tetrazol 102. La desprotección de 102 proporcionó la tetrazol amina 1032, que posteriormente se aciló para proporcionar el tetrazol 1033 y 1034.

Esquema 13



Síntesis del yoduro 99

Una solución de 5-aminometil-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-oxazolidin-2-ona conocida (2,02 g, 6,0 mmol; véanse Patentes de Estados Unidos N° 5.523.403 y 5.565.571) y carbonato potásico (1,66 g, 12,0 mmol) en THF (20 ml) y H₂O (20 ml) se trató con BOC_2O (1,334 g, 6,12 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (20 ml) y H₂O (20 ml). Las dos fases se separaron, la solución acuosa se

extrajo con acetato de etilo (20 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Los sólidos residuales de color blanco se secaron adicionalmente al vacío para proporcionar el yoduro deseado en bruto **99** (2,40 g; 92%), que tuvo una pureza adecuada para su uso en reacciones posteriores.

5 Síntesis del boronato **100**

- Una solución del yoduro **99** (1,11 g, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (489 mg, 0,56 ml, 3,82 mmol) y trietilamina (772 mg, 1,07 ml, 7,65 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(dppf)₂Cl₂ (107 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo tres veces en una corriente constante de argón, antes de calentarla a reflujo durante 6 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Después, el aceite de color pardo residual se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de EtOAc a 10-30%-hexanos) para proporcionar el boronato **100** (646 mg; 58%) en forma de un aceite de color pardo, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío y tuvo la pureza adecuada para uso en reacciones posteriores.

Síntesis de bromuro **101**

- Una solución de hidrocloreuro de 4-bromobencilamina (2,22 g, 10,0 mmol) en ácido acético (30 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (2,964 g, 3,29 ml, 20,0 mmol) y azida sódica (2,30 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente, y posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción enfriada se vertió en hielo-agua (100 ml). Después, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el bromuro **101** en bruto (460 mg; 19%) en forma de un sólido de color blanco, que tuvo una pureza adecuada para su uso en reacciones posteriores.

Síntesis del tetrazol **102**

- Una solución del boronato **100** (658 mg, 1,5 mmol) y el bromuro **101** (300 mg, 1,25 mmol) en tolueno (9,0 ml) se trató con carbonato potásico sólido (621 mg, 4,5 mmol), etanol (3,0 ml) y H₂O (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(dppf)₂Cl₂ (52,3 mg, 0,063 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo tres veces en una corriente constante de argón antes de calentarla a reflujo durante 3 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 5 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (5 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el tetrazol **102** (357 mg; 61%) en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío.

40 Síntesis del tetrazol **1032**

- Una solución del tetrazol **102** (350 mg, 0,748 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se trató con una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (5,0 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml) y EtOAc (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de que las dos fases se separaran. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar la tetrazol amina **1032** (266 mg; 97%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (ES) *m/z* 369 (M + H)⁺.

Síntesis del tetrazol **1033**

- Una suspensión de la tetrazol amina **1032** (74 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5,0 ml) se trató con diisopropiletilamina (52 mg, 0,07 ml, 0,4 mmol) y cloruro de cloroacetilo (34 mg, 0,024 ml, 0,3 mmol) a 0-5 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el tetrazol **1033** (43 mg; rendimiento de 48%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) *m/z* 445 (M + H)⁺.

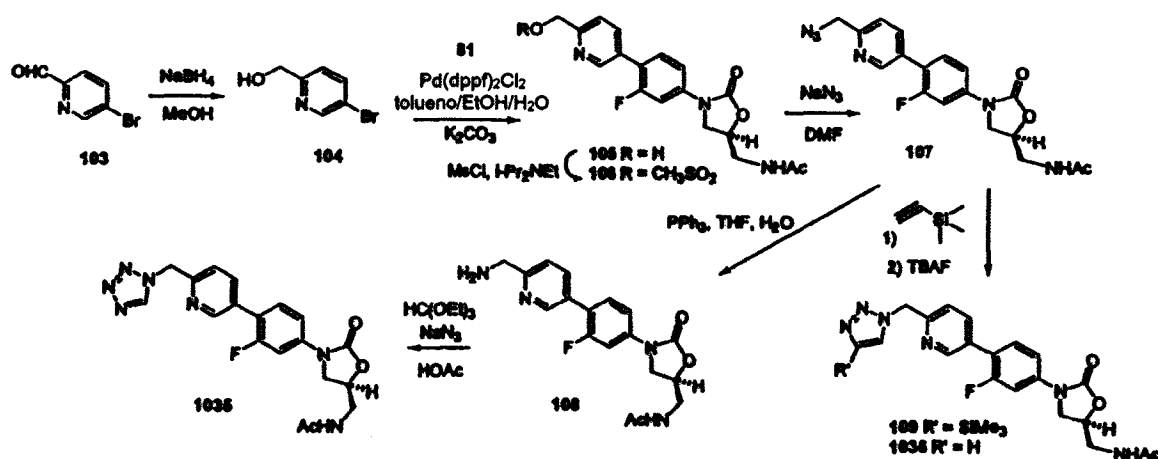
Síntesis del tetrazol **1034**

Una suspensión de la tetrazol amina **1032** (74 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5,0 ml) se trató con diisopropiletilamina (52 mg, 0,07 ml, 0,4 mmol) y cloruro de dicloroacetilo (44 mg, 0,029 ml, 0,3 mmol) a 0-5 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el tetrazol **1034** (41 mg; rendimiento de 43%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z 479 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 15 - Síntesis de los compuestos **1035** y **1036**

El Esquema 14 representa la síntesis de los derivados de tetrazol **1035** y **1036**. El aldehído **103** se redujo en **104** que se acopló con el boronato **81** para producir el alcohol **105**. La mesilación de **105**, seguido de desplazamiento con azida sódica, produjo la azida **107**. La reducción de **107** en la amina **108** se siguió de conversión en el tetrazol **1035**. La cicloadición de la azida **107** con trimetilsililacetileno, seguido de destilación, proporcionó el triazol **1036**.

Esquema 14



Síntesis de aldehído **103**

Una solución de 2,5-dibromopiridina (25 g, 105,5 mmol) en tolueno (1,24 l) se enfrió a -78 °C antes de tratarla gota a gota con una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (50,6 ml, 126,6 mmol) a -78 °C, en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, antes de tratarse con DMF anhidra (11,6 g, 12,2 ml, 158,0 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h más antes de calentarla gradualmente a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x 200 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Después, los disolventes se retiraron al vacío y el aceite residual de color amarillo pálido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de EtOAc a 0-15%-hexano) para proporcionar el aldehído **103** (10,2 g; 52%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Síntesis de bromuro **104**

Una solución del aldehído **103** (4,91 g, 26,4 mmol) en metanol (120 ml) se trató con borohidruro sódico (1,18 g, 31,7 mmol) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 h más. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml). Después, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de EtOAc a 5-25%-hexano) para proporcionar el bromuro **104** (4,23 g; 85%) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del alcohol **105**

Una solución del boronato **81** (11,05 g, 29,2 mmol) y el bromuro **104** (4,227 g, 22,5 mmol) en tolueno (150 ml) se trató con carbonato potásico sólido (9,315 g, 67,5 mmol), etanol (50 ml) y H_2O (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón antes de tratarse con $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (564 mg, 0,675) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo tres veces en una corriente constante de argón antes de calentarla a reflujo durante 1 h. Cuando el análisis CLEM mostró que se había completado la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y una solución

acuosa saturada de NaCl (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el alcohol **105** (6,16 g; 76%) en forma de un sólido de color gris.

Síntesis de la azida **107**

- 5 Una suspensión del alcohol **105** (2,15 g, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se trató con diisopropiletilamina (1,551 g, 2,10 ml, 12,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (756 mg, 0,511 ml, 6,6 mmol) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h más. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y una
- 10 solución acuosa saturada de NaCl (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el mesilato **106** (2,47 g; 94%) en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 Una solución del mesilato **106** (874 mg, 2,0 mmol) en DMF (8,0 ml) se trató con azida sódica (260 mg, 4,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta 40-45 °C durante 3 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío para proporcionar la azida **107** en bruto (699 mg; 91%), en forma de un sólido de color gris, que tuvo una pureza adecuada para su uso en reacciones posteriores.

Síntesis de la amina **108**

- 20 Una suspensión de la azida **107** (2,611 g, 6,8 mmol) en THF (25 ml) se trató con agua (0,13 ml, 68 mmol) y trifenilfosfina (PPh_3 , 2,14 g, 8,2 mmol) a temperatura ambiente y posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-15%- CH_2Cl_2) para proporcionar la amina **108** (2,233 g; 92%) en
- 25 forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del tetrazol **1035**

- 30 Una solución de la amina **108** (90 mg, 0,25 mmol) en ácido acético (3,0 ml) se trató con ortoformiato de trietilo (0,1 ml) y azida sódica (40 mg) a temperatura ambiente y posteriormente, la reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el tetrazol **1035** (43 mg; 36%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z 412 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del triazol **1036**

- 35 Una solución de la azida **107** (142 mg, 0,37 mmol) en DMF (5 ml) se trató con trimetilsilil acetileno (0,5 ml) a temperatura ambiente y posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a 70-80 °C durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de que se concentrara al vacío al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el triazol **109** (152 mg; 85%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente
- 40 reacción.

- 45 Una solución del triazol **109** (152 mg, 0,315 mmol) en THF (10 ml) se trató con una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2,0 ml) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 h antes de calentarse gradualmente hasta temperatura ambiente durante 10 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el triazol **1036** (67 mg; 52%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) m/z 411 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 16 - Síntesis del Triazol **1037**

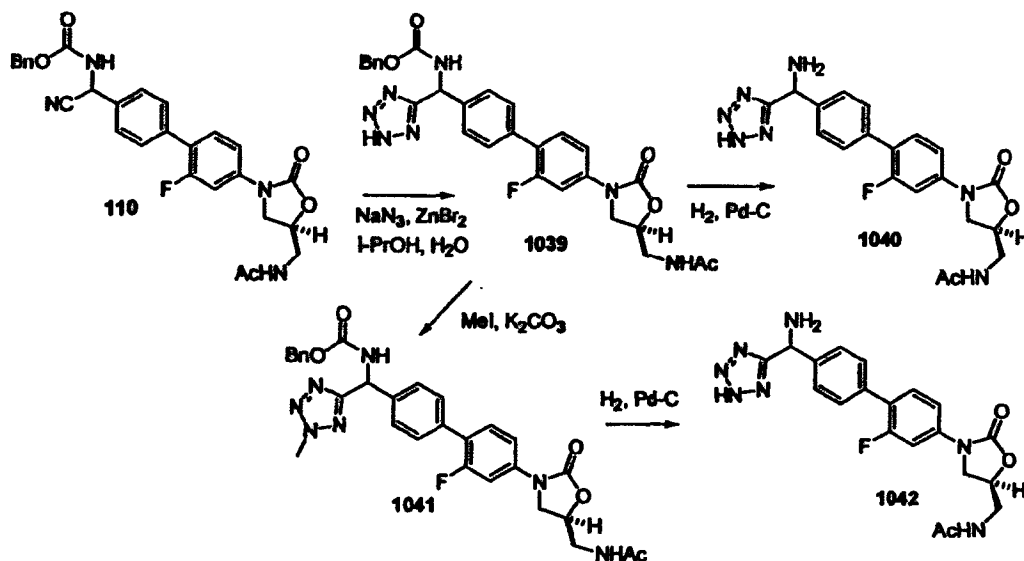
- 50 Una solución del mesilato **52** (436 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se trató con sal sódica de 1,2,4-triazol (182 mg, 2,0 mmol) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 h, antes de calentarse gradualmente hasta temperatura ambiente durante 10 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el triazol
- 55 **1037** (388 mg; 95%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z 410 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 17 - Síntesis de la Piperazina 1038

Una suspensión del aldehído **92** (142 mg, 0,4 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (1,0 ml) se trató con 1-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazina (106 mg, 0,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (160 mg, 0,8 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elución de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar la piperazina **1038** (38 mg; rendimiento de 16%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 607 (M + H)⁺.

Ejemplo 18 - Síntesis de los Tetrazoles 1039-1042

- 10 El Esquema 15 muestra la síntesis de los compuestos **1039-1042**. El nitrilo **110** se convirtió en el tetrazol **1039**, que se desprotegió para proporcionar el tetrazol **1040**. El tetrazol **1039** se metiló para proporcionar **1041**, que posteriormente se desprotegió para producir **1042**.

Esquema 15**Síntesis del nitrilo 110**

- 15 Una suspensión del aldehído **92** (1,884 g, 5,3 mmol) en MeOH (25 ml) se trató con una solución de NaCN (312 mg, 6,4 mmol) en H₂O (10 ml) y una solución de cloruro de amonio (340 mg, 6,4 mmol) en H₂O (15 ml) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min antes de calentarse hasta 50 °C durante 1 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con H₂O (25 ml) a 25 °C, y la mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C durante 1 h. Los precipitados sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H₂O (2 x 20 ml) y EtOAc a 20%/hexano (2 x 20 ml), y se secaron al vacío. La *N*-{3-[4'-(amino-ciano-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida deseada en bruto (1,801 g; rendimiento de 89%) se obtuvo en forma de sólidos de color blanquecino, que según HPLC y RMN ¹H era lo suficientemente pura para usarse en reacciones posteriores. CLEM (IEN) *m/z* 383 (M + H)⁺.

- 25 Una solución de la *N*-{3-[4'-(amino-ciano-metil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida obtenida anteriormente (1,70 g, 4,45 mmol) en THF (40 ml) y H₂O (40 ml) se trató con cloroformato de bencilo (940 mg, 5,34 mmol) y carbonato potásico (1,23 g, 8,9 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (20 ml) y EtOAc (50 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna (elución de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el nitrilo deseado **110** (2,20 g; 96%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. Este material, según RMN ¹H, se descubrió que era una mezcla de dos diastereómeros. CLEM (IEN) *m/z* 517 (M + H)⁺.

Síntesis del tetrazol 1039

Una solución de 0,130 g (2,52 mmol) del nitrilo **110**, 0,033 g (5,04 mmol) de NaN₃ y 0,028 g (1,26 mmol) de bromuro

de cinc (ZnBr_2) en 9 ml de isopropanol/ H_2O (1:2) se dejó en agitación a reflujo durante 24 h. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado, ésta se diluyó con HCl 1 N, se extrajo con $\text{MeO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:3) (40 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar 0,050 g del tetrazol **1039** en forma de una mezcla de tautómeros. CLEM (IEN) m/z 560 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

5 Síntesis de tetrazol **1040**

Una solución de 0,030 g de **1039** y 0,020 g de paladio sobre carbono (Pd/C) (10%) en 6 ml de (1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) se dejó en agitación a 25 °C en una atmósfera de H_2 (globo) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se lavó con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. El filtrado se concentró, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc , después se secó mediante vacío para dar 0,010 g del tetrazol **1040**, CLEM (IEN) m/z 426 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10 Síntesis del metil tetrazol **1041**

Una solución de 0,218 g (0,39 mmol) de **1039**, 0,080 g (0,58 mmol) de K_2CO_3 y 0,061 g (0,43 mmol) de yoduro de metilo (MeI) en 5 ml de DMF se dejó en agitación a 25 °C durante 16 h. El disolvente de reacción se retiró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), se filtró a través de una pipeta graduada y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto **1041** en una cantidad de aproximadamente 0,220 g. Una pequeña cantidad se purificó a través de HPLC preparativa. CLEM (ES) m/z 574 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis de metil tetrazol **1042**

Una solución de 0,220 g de **1041** y 0,020 g de Pd (10% sobre carbono) en 3 ml de DMF se dejó en agitación a 25 °C en una atmósfera de H_2 (globo) durante 24 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria, después el residuo se disolvió en una mezcla de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar 0,052 g del metil tetrazol **1042**. CLEM (IEN) m/z 440 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

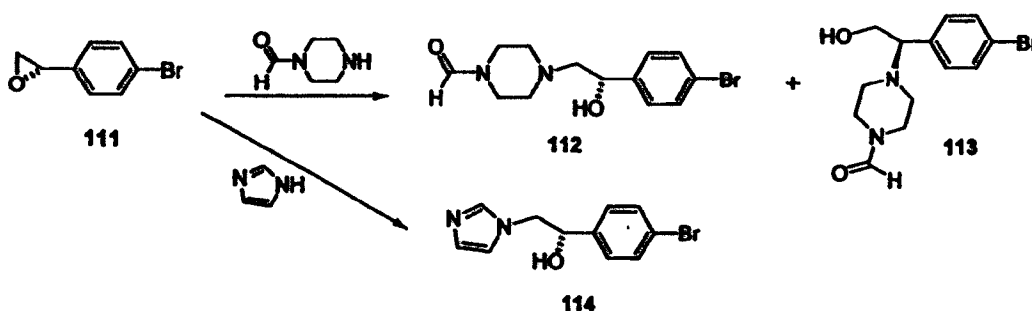
Ejemplo 19 - Síntesis del Pirazol **1043**

A una suspensión de 0,048 g (2,0 mmol) de NaH y 0,125 g (1,83 mmol) de pirazol en 8 ml de DMF a 0 °C se le añadieron 0,400 g (0,92 mmol) del mesilato **52**. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se dejó en agitación durante 3 h. La DMF se retiró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 0,360 g del pirazol **1043** (rendimiento de 96%). CLEM (IEN) m/z 409 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 20 - Síntesis de Los Compuestos **1044-1046**

El Esquema 16 representa la síntesis de los bromuros de arilo **112-114** necesarios para la síntesis de los compuestos **1044-1046**. El epóxido **111** se trató con 1-formil piperazina para proporcionar una mezcla de **112** y **113**. La apertura del anillo epóxido de **111** con imidazol proporcionó **114**. Estos bromuros se acoplaron con el boronato **81** para proporcionar los compuestos diana **1044-1046**.

Esquema 16



Síntesis del epóxido **111**

A una solución de 4-bromoestireno (5,00 g, 26,8 mmol) en CH_2Cl_2 (130 ml) se le añadieron *N*-óxido de 4-metilmorfolina (NMO, 12,90 g, 107,1 mmol, anhídrido) y catalizador de Jacobsen (cloruro de (1*S*,2*S*)-(+)-[1,2-(ciclohexanodiamino-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butil-salicilideno)]manganeso (III), 850 mg, 1,34 mmol). La solución se enfrió a -78 °C, después se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA, 7,40 g, 42,8 mmol) en cuatro porciones cada 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de tiosulfato sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (10,0 g en 30 ml de agua), después el baño de refrigeración se retiró y se añadieron agua (70 ml) e hidróxido sódico 1 N (NaOH, 60 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (4:100 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexano}$) para producir 5,20 g del epóxido **111** (rendimiento de 98%).

Procedimiento general para la síntesis de los bromuros 112-114 a partir del epóxido 111

A una suspensión del epóxido **111** (1 mmol, 1equiv.) en acetonitrilo (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió perclorato de litio (LiClO_4 , 1,05 mmol, 1,05 equiv.). Después de la formación de una solución transparente, se añadió la amina (1,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente o a 60 °C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida.

Condiciones para 112 y 113: temperatura ambiente, 16 h, cromatografía ultrarrápida (3:100 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Rendimiento de **112**: 132 mg; Rendimiento de **113**: 42 mg.

Condiciones para 114: 60 °C, 4 h, cromatografía ultrarrápida (3:100 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Rendimiento de **114**: 103 mg.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 1044-1046 a partir de los bromuros 112-114

Una suspensión de intermedio de bromuro (1 equiv.), el boronato **81** (1 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,05 equiv.) y K_2CO_3 (4 equiv.) en una mezcla de dioxano/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (proporción de 3:1:1) se desgasificó mediante una corriente de argón. La mezcla se agitó de 75 °C a 85 °C durante 3 a 15 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto.

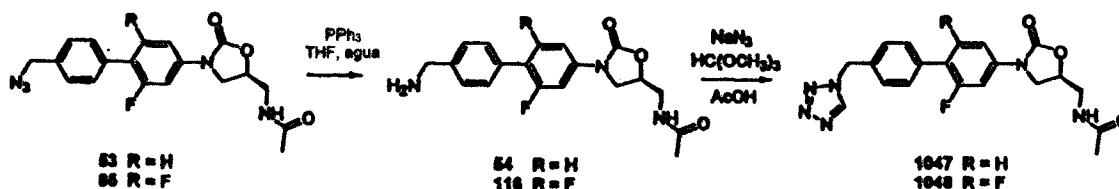
Condiciones para 1044: 80 °C, 3,5 h, cromatografía ultrarrápida (4:100 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); Rendimiento 150 mg. CLEM (IEN) m/z 485 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Condiciones para 1045: 80 °C, 3,5 h, cromatografía ultrarrápida (5:100 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); Rendimiento 52 mg. CLEM (IEN) m/z 485 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Condiciones para 1046: 80 °C, 2,5 h, cromatografía ultrarrápida (10:100 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); Rendimiento 155 mg. CLEM (IEN) m/z 439 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 21- Síntesis de los Compuestos 1047 y 1048

EL Esquema 17 representa la síntesis de los tetrazoles **1047** y **1048**. Las azidas **53** y **85** se redujeron en las aminas **115** y **116**, respectivamente. Después, estas aminas se convirtieron en los triazoles **1047** y **1048** por tratamiento con azida sódica y ortoformiato de trimetilo en ácido acético caliente.

Esquema 17**Síntesis de la amina 54**

La amina **54** se preparó a partir de la azida **53** de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Síntesis de amina 116

La azida **85** (1,10 g, 2,74 mmol) se disolvió en 17 ml de THF y 0,6 ml de agua. Se añadió trifetilfosfina (1,30 g, 4,96 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y 20 ml de HCl acuoso 2 N. La fase orgánica se extrajo con 20 ml de HCl acuoso 2 N y después, la fase acuosa se basificó con 85 ml de NaOH acuoso 1 N. La fase acuosa turbia se extrajo con acetato de etilo (2 x) y metanol a 5%/cloruro de metileno (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando una elución de gradiente de cloruro de metileno, después metanol/cloruro de metileno (hasta metanol a 10%) para proporcionar la amina **116** (0,587 g, 1,57 mmol; 57%) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (IEN) m/z 376 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis de tetrazol 1047

Una solución de la amina **54** (0,20 g, 0,56 mmol) en ácido acético (5 ml) se trató con azida sódica (0,05 g, 0,84 mmol) seguido de ortoformiato de trietilo (0,15 ml, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se añadió a hielo agua (10 ml). Después de reposar a temperatura ambiente durante 48 h, el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con CH_3OH frío para producir el tetrazol **1047** (101 mg;

50%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z 474 (M + H)⁺.

Síntesis de tetrazol 1048

El tetrazol **1048** se preparó a partir de la amina **116**, usando el mismo procedimiento que para la síntesis de **1047**. CLEM (IEN) m/z 429.

5 Ejemplo 22 - Síntesis de los Compuestos 1049-1054

Síntesis de 1049

10 Una solución del mesilato **52** (0,10 g, 0,24 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO, 2,0 ml) se trató con 4-pirazol carboxilato de etilo (0,03 g, 0,24 mmol), K₂CO₃ (0,06 g, 0,46 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (usando CH₂Cl₂ a 95%, MeOH a 5% como eluyente) para proporcionar **1049**. CLEM (IEN) m/z 481 (M + H)⁺.

Síntesis de 1050

Este compuesto se preparó a partir del mesilato **52** y 4-(hidroximetil)imidazol, usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **1049**. CLEM (IEN) m/z 439 (M + H)⁺.

15 Síntesis de 1051

Este compuesto se preparó a partir del mesilato **52** y ácido 4-pirazolcarboxílico, usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **1049**. CLEM (IEN) m/z 453 (M + H)⁺.

Síntesis de 1052

20 Este compuesto se preparó a partir del mesilato **52** y 4-metilpirazol, usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **1049**. CLEM (IEN) m/z 423 (M + H)⁺.

Síntesis de 1053

Este compuesto se preparó a partir del mesilato **52** y 3-aminopirazol, usando el mismo procedimiento que para la síntesis de **1049**. CLEM (IEN) m/z 424 (M + H)⁺.

Síntesis de 1054

25 Este compuesto se preparó a partir del mesilato **52** y pirrol, usando el mismo procedimiento que para la síntesis de **1049**. CLEM (IEN) m/z 408 (M + H)⁺.

Ejemplo 23 - Síntesis del Aldehído 1055

30 Una solución de la amina **54** (0,20 g, 0,56 mmol) en ácido acético (5 ml) se trató con 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuranocarboxaldehído (0,12 g, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (usando CH₂Cl₂ a 95%, MeOH 5% como eluyente) para proporcionar **1055**. CLEM (IEN) m/z 436 (M + H)⁺.

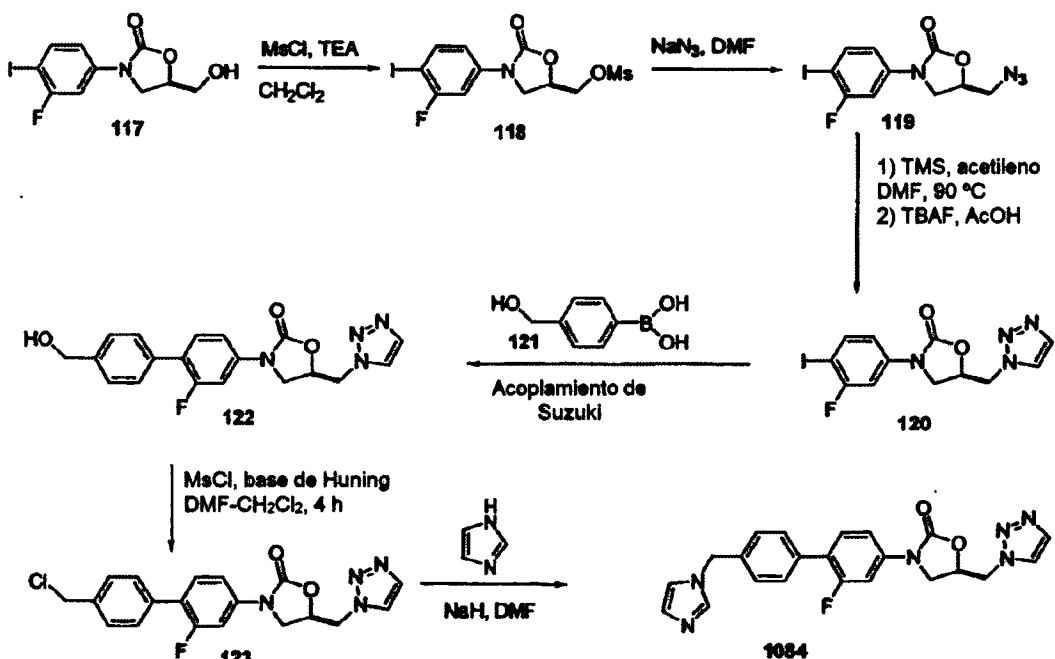
Ejemplo 24 - Síntesis del Tetrazol 1056

35 Una solución del mesilato **52** (0,50 g, 1,14 mmol) en acetonitrilo (CH₃CN, 5 ml) se trató con tetrazol (12 ml, 5,73 mmol) y trietilamina (0,8 ml, 5,73 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (usando CH₂Cl₂ a 95%, MeOH a 5% como eluyente) para proporcionar **1056**. CLEM (IEN) m/z 411.

Ejemplo 25 - Síntesis del Imidazol 1084

Esquema 18 representa la síntesis del imidazol **1084**.

Esquema 18



Síntesis del yoduro 120

A una suspensión del alcohol **117** (5 g, 14,84 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se le añadió trietilamina (2,5 ml, 17,8 mmol) y cloruro ácido de metanosulfonilo (1,4 ml, 17,8 mmol) a 0 °C, y la solución transparente se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en una solución de salmuera (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para producir el mesilato **118**. A éste, se le añadió NaN_3 (2 g, 29,7 mmol) y DMF (50 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La solución se vertió en una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir 5,4 g de la azida **119**.

Una solución de la azida **119** (5,4 g, 14,84 mmol) y trimetilsilil acetileno (10,48 ml, 74,2 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con TBAF (60 ml, 1 M en THF) y ácido acético (2 ml, 29,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró y se vertió en una mezcla de NH_4Cl saturado (50 ml), acetato de etilo (150 ml) y solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y el sólido obtenido de esta manera se lavó con agua (5 x 200 ml) para producir 5,7 g del derivado de tetrazol **120**. CLEM (IEN) m/e 389 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntesis del alcohol 122

A una mezcla del tetrazol **120** (5,7 g, 14,84 mmol), el ácido borónico **121** (2,9 g, 19,29 mmol), K_2CO_3 (6,0 g, 44,52 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (857 mg, 5 mol%) se le añadió tolueno (120 ml), alcohol etílico (40 ml) y agua (40 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, se enjuagó con argón y se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se vertió en agua (2000 ml). El sólido de color amarillo pálido se filtró y se secó a 40 °C al vacío para producir 4,76 g del alcohol **122**. CLEM (IEN) m/e 369 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntesis del cloruro 123

A una solución del alcohol **122** (4,6 g, 12,5 mmol) y base de Hunig (6,4 ml, 38,75 mmol) en DMF (40 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,9 ml, 37,5 mmol) a 0 °C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró para retirar el CH_2Cl_2 y se vertió en agua (1000 ml). El sólido de color amarillo pálido se filtró y se lavó sucesivamente con agua (5 x 200 ml), acetato de etilo a 10% en hexanos (5 x 100 ml) y éter a 50% en hexanos (5 x 100 ml). El sólido resultante se secó a 40 °C, al vacío para producir 4,5 g de cloruro **123**. CLEM (IEN) m/e 387 ($\text{M}+\text{H}^+$).

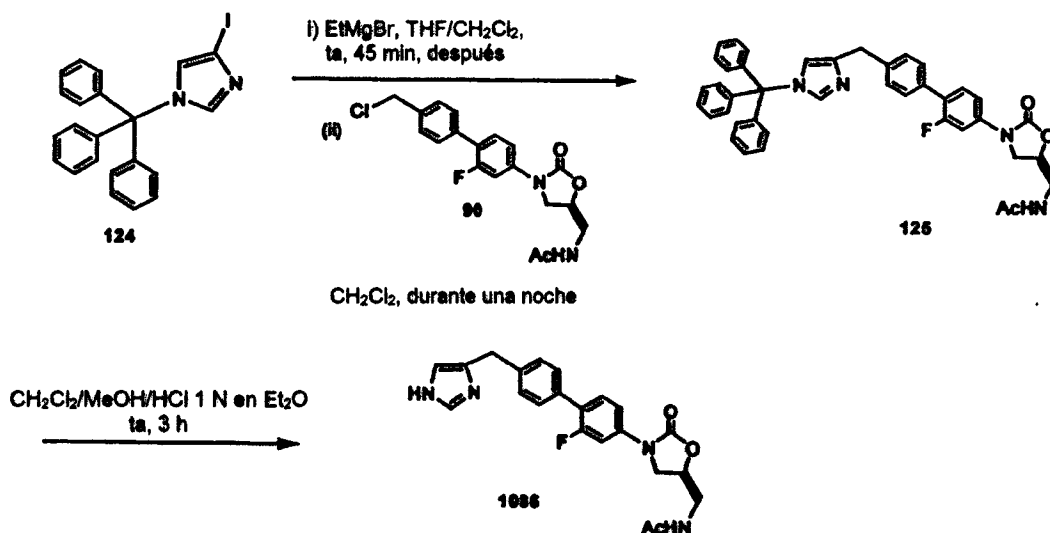
Síntesis de 1084

A una solución de imidazol (31 mg, 0,224 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (17 mg, 0,448 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió el cloruro **123** y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (96:4 CH₂Cl₂/MeOH) para producir 65 mg de **1084**. CLEM (IEN) m/e 419 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 26 - Síntesis de Imidazol 1086

El Esquema 19 representa la síntesis del imidazol **1086**.

Esquema 19

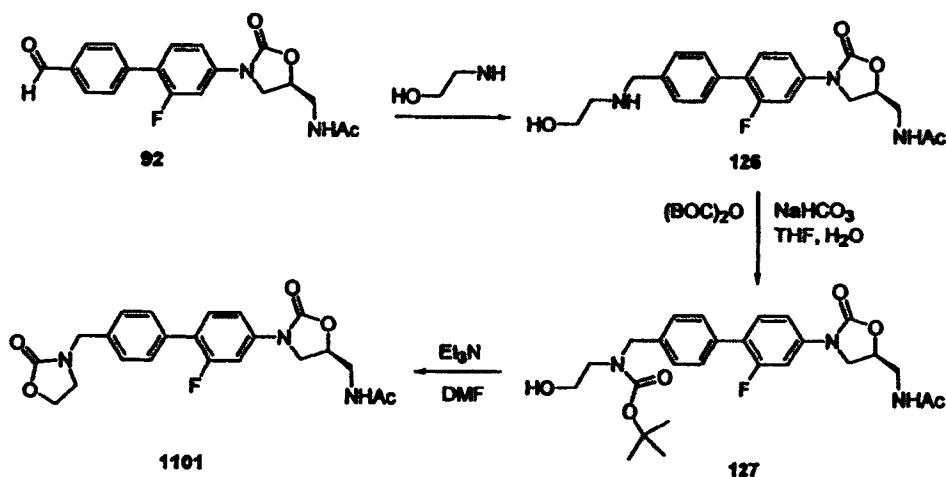


A una solución del imidazol **124** (0,25 g, 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se le añadió bromuro de etil magnesio 1 M (EtMgBr) en THF (0,62 ml, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 min, se añadió la oxazolidinona **90** (0,233 g, 0,62 mmol) a la mezcla y la agitación se continuó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso (20 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó para producir **125** en forma de un residuo sólido. El material en bruto se disolvió en MeOH a 10% en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico (2 ml, 2 mmol), seguido de agitación durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre NH₄OH diluido (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH a 1-8% en CH₂Cl₂ para producir el imidazol **1086** en forma de un aceite espeso que se precipitó en un sólido de color blanco, en éter dietílico (0,051 g, 22%). CLEM (IEN) m/e 409,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 27 - Síntesis del Compuesto 1101

20 El Esquema 20 representa la síntesis del compuesto 1101.

Esquema 20

**Síntesis del alcohol 126**

A una solución agitada de 0,050 g (0,14 mmol) del aldehído **92** y 0,010 g (0,17 mmol) de aminoetanol en 5 ml de DMF, se le añadieron 0,059 g (0,28 mmol) de NaB(OAc)₃H. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 0,055 g del alcohol **126**. EM (M+1): 438.

Síntesis del alcohol 127

Una solución de 0,050 g (0,11 mmol) de **126**, 0,030 g (0,14 mmol) de (BOC)₂O, 0,038 g (0,46 mmol) de NaHCO₃ en 10 ml de THF:H₂O (4:1) se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 0,040 g del alcohol **127**. EM (M+1): 501.

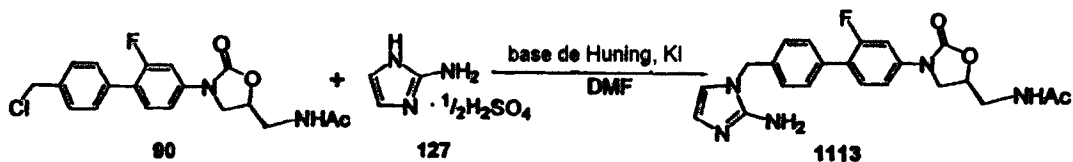
Síntesis del compuesto 1101

Una solución de 0,126 g (0,25 mmol) del alcohol **127** y 0,11 ml (0,75 mmol) de Et₃N en 5 ml de DMF se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir 0,033 g del compuesto **1101**. EM (M+1): 428.

Ejemplo 28 - Síntesis de Imidazol 1113

El Esquema 21 representa la síntesis del imidazol **1113**.

Esquema 21

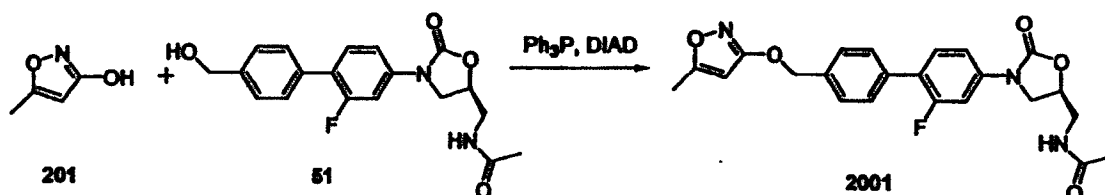


Una mezcla del cloruro **90** (113 mg, 0,3 mmol), el sulfato de 2-aminoimidazol **127** (119 mg, 0,9 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) y KI (17 mg, 0,1 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,1 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃, H₂O) para proporcionar 90 mg de **1113** con un rendimiento de 71%. EM (IEN): 424,0 (100%, (M+H)⁺).

Ejemplo 29 - Síntesis del Isoxazol 2001

El Esquema 22 representa la reacción que conduce al isoxazol **2001**. El hidroxiiisoxazol **201** se acopló al alcohol **51** usando la reacción de Mitsunobu para producir el isoxazol **2001**.

Esquema 22



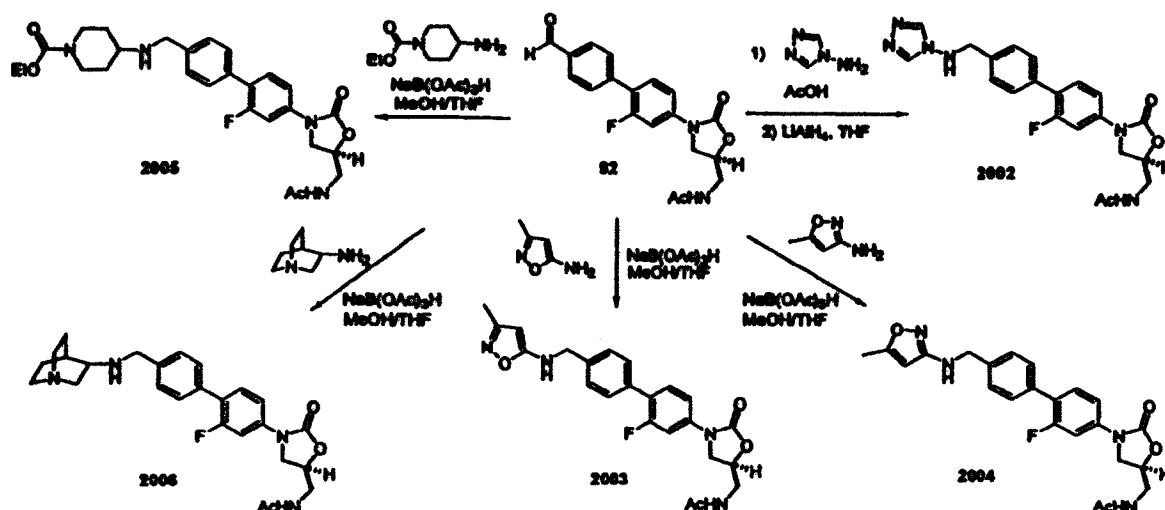
Síntesis del isoxazol 2001

- 5 El isoxazol conocido 201 se sintetizó a partir del tetrolato de metilo como se indica en la bibliografía (Iwai, I. *et al. Chem. Pharm. Bull.* 1966, 14, 1277-1286). A una suspensión del isoxazol 201 (33 mg, 0,279 mmol), el alcohol 51 (100 mg, 0,335 mmol) y trifenilfosfina (95 mg, 0,363 mmol) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,072 ml, 0,363 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH a 4% en 1:1 de CH₂Cl₂/EtOAc) para producir 64 mg de 2001. CLEM (IEN) *m/z* 440 (M + H)⁺.

Ejemplo 30 - Síntesis de los Compuestos 2002-2006

- 10 El Esquema 23 ilustra el procedimiento químico de aminación reductora que conduce a los compuestos 2002-2006. El aldehído 92 se trata con diversas aminas, en presencia de un agente reductor, para producir las dianas deseadas.

Esquema 23



Síntesis del triazol 2002

- 15 Una suspensión del aldehído 92 (178 mg, 0,5 mmol) en THF (4,0 ml) se trató con [1,2,4]triazol-4-ilamina (84 mg, 1,0 mmol) y ácido acético (0,02 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes de añadir hidruro de litio y aluminio (38 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%/CH₂Cl₂) para proporcionar el triazol deseado 2002 (40 mg; 19%), en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (IEN) *m/z* 425 (M + H)⁺.
- 20

Síntesis de isoxazol 2003

- 25 Una suspensión del aldehído 92 (107 mg, 0,3 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (1,0 ml) se trató con 3-metil-isoxazol-5-ilamina (59 mg, 0,6 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (127 mg, 0,6 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el isoxazol 2003 (12 mg; rendimiento de 9%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por

completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 439 (M + H)⁺.

Síntesis de isoxazol 2004

- 5 Una solución del aldehído **92** (107 mg, 0,3 mmol) en MeOH (3,0 ml) y THF (3,0 ml) se trató con 5-metil-isoxazol-3-ilamina (59 mg, 0,6 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (127 mg, 0,6 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el isoxazol **2004** (41 mg; 31%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 439 (M + H)⁺.

10 Síntesis del carbamato 2005

- 15 Una suspensión del aldehído **92** (142 mg, 0,4 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (1,0 ml) se trató con éster etílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (69 mg, 0,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (160 mg, 0,8 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el carbamato **2005** (98 mg; rendimiento de 48%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 513 (M + H)⁺.

Síntesis de la diamina bicíclica 2006

- 20 Una suspensión del aldehído **92** (142 mg, 0,4 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (1,0 ml) se trató con 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamina (80 mg, 0,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (160 mg, 0,8 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar la diamina **2006** (71 mg; rendimiento de 38%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) *m/z* 467 (M + H)⁺.

Ejemplo 31- Síntesis de los Compuestos 2007 y 2008

Síntesis de la amida 2007

- 30 A una solución de antranilamida (74 mg, 0,532 mmol) y el mesilato **52** (100 mg, 0,229 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió base de Hunig (185 µl, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y después la mezcla se concentró mediante vacío. El residuo se aisló directamente por HPLC preparativa de fase inversa, para dar 112 mg de **2007** en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento de 88%. CLEM (IEN) *m/z* 477 (M + H)⁺.

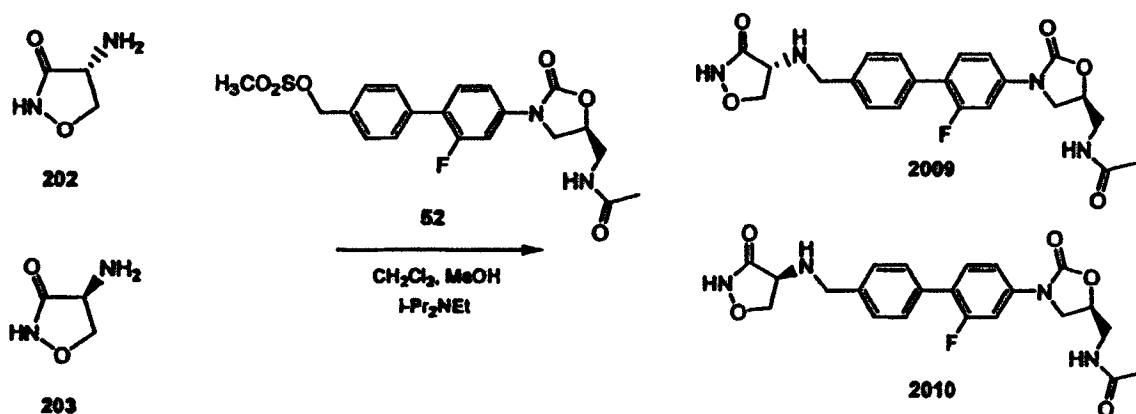
Síntesis de la amida 2008

- 35 A una solución de 3-aminotiofeno-2-carboxamida (67 mg, 0,459 mmol) y el mesilato **52** (100 mg, 0,229 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió base de Hunig (160 µl, 0,916 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se aisló directamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5:100 de MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente), para proporcionar 51 mg de **2008** en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento de 46%. CLEM (IEN) *m/z* 482 (M + Na)⁺.

Ejemplo 32 - Síntesis de los Compuestos 2009 y 2010

- 40 El Esquema 24 representa la síntesis de **2009** y **2010** a partir de D- y L-cicloserina, respectivamente, mediante alquilación con el mesilato **52**.

Esquema 24

**Síntesis del derivado de cicloserina 2009**

- Una mezcla de D-cicloserina **202** (0,22 g, 2,04 mmol) y el mesilato **52** (0,30 g, 0,68 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml), MeOH (5 ml) y base de Hunig (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con 20:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, después con 20:1:0,04 a 16:1:0,04 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ para dar un sólido de color blanco. El sólido aislado se trituró con 1:1 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (15 ml) y la suspensión se filtró para dar **2009** analíticamente puro, en forma de un sólido de color blanco (0,072 g, 24%). CLEM (IEN) m/z 443 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Síntesis del derivado de cicloserina 2010

- El Compuesto **2010** se sintetizó a partir de la L-cicloserina **203** y el mesilato **52**, como se ha descrito anteriormente para la síntesis de **2009**. CLEM (IEN) m/z 443 ($\text{M} + \text{H}^+$).

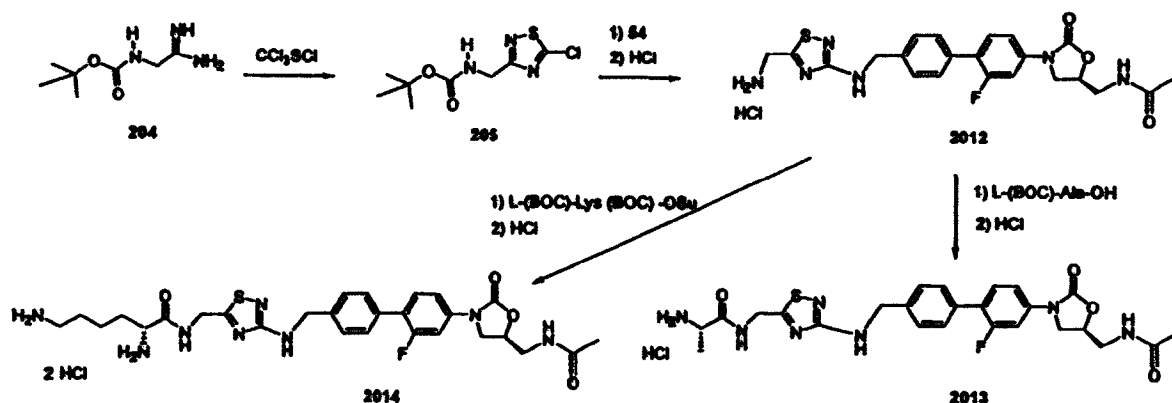
Ejemplo 33 - Síntesis de la Azetidina 2011

- Una mezcla del aldehído **92** (100 mg, 0,28 mmol) y 3-amino-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 0,34 mmol) en THF (2 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (120 mg, 0,56 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . La solución de CH_2Cl_2 se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,05 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 45 mg de **2011** con un rendimiento de 39%. CLEM (IEN) m/z 413,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 34 - Síntesis de los Tiadiazoles 2012-2013

Como ilustra el Esquema 25, el tiadiazol **2012** se sintetizó a partir del clorotiadiazol **205** por sustitución con la amina **54**, seguido de desprotección de BOC. La acilación de **2012** con fragmentos de aminoácido proporcionó los tiadiazoles **2013** y **2014**.

Esquema 25



Síntesis del clorotiadiazol 205

A una solución de la BOC-aminoacetoamidina **204** (3,11 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se le añadió NaOH 3 M (12,6 ml, 37,7 mmol) a -10 °C. En agitación vigorosa, la mitad de una solución de cloruro de triclorometanosulfenilo (Cl₃CSCl, 1,96 ml, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió lentamente. Después, se añadió más cantidad de NaOH 3 M (12,6 ml, 37,7 mmol), seguido de de la solución restante de Cl₃CSCl. La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min y después a 0 °C durante 15 min antes de diluirse con hielo-agua (50 ml) y se extrajo con en CH₂Cl₂ (2 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 6:1 de hexanos/acetato de etilo, produciendo **205**, en forma de un aceite de color amarillo (2,9 g; 65%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,12 (s 1H), 4,42-4,40 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

Síntesis del tiadiazol 2012

A una solución de la amina **54** (1,0 g, 2,8 mmol) en MeOH (15 ml) y DMF (3 ml) se le añadió el clorotiadiazol **205** (800 mg, 3,1 mmol) y base de Hunig (1 ml, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche y después se vertió en Na₂CO₃ a 5%/hielo (20 ml) y se extrajo con 9:1 de CH₂Cl₂-isopropanol (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de acetato de etilo/CH₂Cl, seguido de 95:5 de acetato de etilo/MeOH, produciendo cristales de color blanco, que se disolvieron en HCl 4 M en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró, se lavó con éter (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío, produciendo **2012** (830 mg; 93%). CLEM (IEN) m/z 471 (M + H)⁺.

Síntesis del tiadiazol 2013

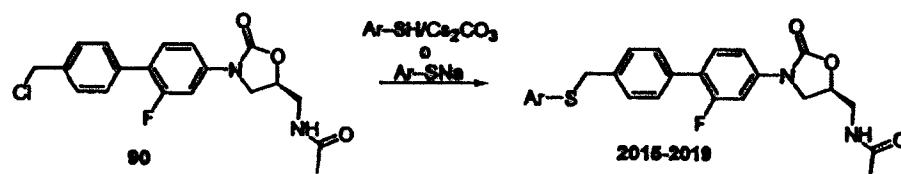
A una solución del tiadiazol **2012** (150 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y DMF (3 ml) se le añadieron base de Hunig (0,16 ml, 0,90 mmol), (L)-BOC-Ala-OH (67 mg, 0,36 mmol) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 79 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se añadieron cantidades adicionales de (L)-BOC-Ala-OH (34 mg, 0,18 mmol), EDCI (40 mg, 0,21 mmol) y base de Hunig (0,08 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en HCl 1 N-hielo (20 ml) y se extrajo con 95:5 de CH₂Cl₂-isopropanol (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), carbonato sódico a 5% (Na₂CO₃, 15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 95:5 de acetato de etilo/MeOH. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó. El residuo se diluyó con éter (3 ml), se filtró y el sólido se lavó con éter (2 x 5 ml), después se secó a alto vacío, produciendo **2013** (122 mg; 91%). CLEM (IEN) m/z 542 (M + H)⁺.

Síntesis del tiadiazol 2014

A una solución del tiadiazol **2012** (150 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y DMF (3 ml) se le añadieron base de Hunig (0,08 ml, 0,45 mmol) y (L)-BOC-Lys(BOC)-OSu (157 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en Na₂CO₃ a 5%-hielo (20 ml), se extrajo con 95:5 de CH₂Cl₂-isopropanol (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, seguido de 5:1 de acetato de etilo/MeOH. El material protegido con BOC obtenido se disolvió en HCl 4 M en dioxano (6 ml) y MeOH (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó. El residuo se diluyó con éter (6 ml), se filtró, se lavó con éter (2 x 5 ml) y se secó a alto vacío, produciendo **2014** (100 mg; 50%). CLEM (IEN) m/z 599 (M + H)⁺.

Ejemplo 35 - Síntesis de los Compuestos 2015-2019

Como ilustra el Esquema 26, el cloruro de **90** sirvió como agente de alquilación para tiolatos o tioles, para proporcionar los compuestos **2015-2019**.

Esquema 26**5 Síntesis del tetrazol 2015**

Una solución del cloruro **90** (0,15 g, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) se trató con 5-mercapto-4-metiltetrazol, sal sódica, dihidrato (0,14 g, 0,80 mmol) y se agitó a 23 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recuperó por filtración al vacío para proporcionar el tetrazol **2015**, en forma de un polvo de color blanco (63%). CLEM (IEN) *m/z* 456 (M + H)⁺.

10 Síntesis del triazol 2016

El Tetrazol **2016** se preparó con el cloruro **90** (0,30 g, 0,80 mmol) y 4-mercapto-1,2,3-triazol, sal sódica, (0,20 g, 1,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado anteriormente para sintetizar el tetrazol **2015**, para proporcionar **2016** en forma de un polvo de color amarillo (0,29 g, 0,66 mmol, 82%). CLEM (IEN) *m/z* 442 (M + Na)⁺.

Síntesis del compuesto 2017

- 15 El Compuesto **2017** se preparó con el cloruro **90** (0,20 g, 0,53 mmol) y ácido 2-tiobarbitúrico, sal sódica, (0,18 g, 1,1 mmol), de acuerdo con el procedimiento usado anteriormente para sintetizar tetrazol **2015**, para proporcionar **2017** en forma de un polvo de color blanco (0,078 g, 0,16 mmol; 30%). CLEM (IEN) *m/z* 507 (M + Na)⁺.

Síntesis de la mercaptopiridina 2018

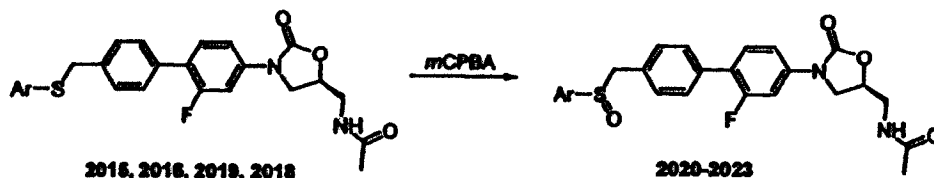
- 20 Una solución del cloruro **90** (0,20 g, 0,53 mmol) en DMF (2,7 ml) se trató con carbonato de cesio (0,21 g, 0,64 mmol) y 2-mercaptopiridina (0,071 g, 0,64 mmol), y se agitó a 23 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recuperó por filtración al vacío para proporcionar **2018** en forma de un polvo de color amarillo (91%). CLEM (IEN) *m/z* 452 (M + H)⁺.

Síntesis de la mercaptopiridina 2019

- 25 La mercaptopiridina **2019** se preparó con el cloruro **90** (0,20 g, 0,53 mmol), carbonato de cesio (0,21 g, 0,64 mmol) y 4-mercaptopiridina (0,071 g, 0,64 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado anteriormente para sintetizar **2018**, para proporcionar un polvo de color amarillo (0,078 g, 0,16 mmol; 30%). CLEM (IEN) *m/z* 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 36 - Síntesis de los Sulfóxidos 2020-2023

Como ilustra el Esquema 27, los sulfuros **015**, **2016**, **2019** y **2018** se oxidaron en condiciones controladas para proporcionar los sulfóxidos **2020-2023**, respectivamente.

Esquema 27

30

Síntesis del sulfóxido 2020

- 35 Una solución de **2015** (0,020 g, 0,044 mmol) en cloroformo (0,44 ml) y metanol (0,050 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,010 g, 0,044 mmol) y se agitó a 23 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó con TLC preparativa (1:4,5:4,5 de MeOH/acetato de etilo/CH₂Cl₂) para

proporcionar **2020** en forma de un polvo de color blanco (3,6 mg, 0,008 mmol; 19%). CLEM (IEN) m/z 495 (M + Na)⁺.

Síntesis del sulfóxido **2021**

- 5 El sulfóxido **2021** se preparó a partir del sulfuro **2016** (0,030 g, 0,068 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,015 g, 0,068 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del sulfóxido **2020**, para proporcionar un polvo de color blanco (0,021 g, 0,046 mmol; 68%). CLEM (IEN) m/z 480 (M + Na)⁺.

Síntesis del sulfóxido **2022**

El sulfóxido **2022** se preparó a partir del sulfuro **2019** (0,080 g, 0,18 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,040 g, 0,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de sulfóxido **2020**, para proporcionar un polvo de color blanco (0,021 g, 0,094 mmol; 52%). CLEM (IEN) m/z 468 (M + H)⁺.

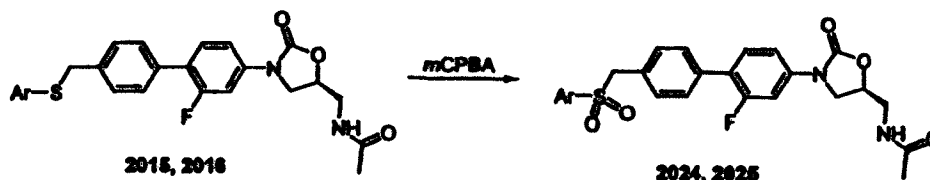
10 Síntesis del sulfóxido **2023**

El sulfóxido **2023** se preparó a partir del sulfuro **2018** (0,10 g, 0,22 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,050 g, 0,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del sulfóxido **2020**, para proporcionar un polvo de color blanco (0,068 g, 0,15 mmol; 66%). CLEM (IEN) m/z 466.

Ejemplo 37 - Síntesis de las Sulfonas **2024** y **2025**

- 15 Como ilustra el Esquema 28, los sulfuros **2015** y **2016** se oxidaron con exceso de ácido 3-cloroperoxibenzoico para proporcionar las sulfonas **2024** y **2025**.

Esquema 28



Síntesis de la sulfona **2024**

- 20 Una solución del sulfuro **2015** (0,020 g, 0,044 mmol) en cloroformo (0,44 ml) y metanol (0,050 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,030 g, 0,13 mmol), se agitó a 23 °C durante 1 h y después se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (MeOH a 5% en CH₂Cl₂) para proporcionar la sulfona **2024**, en forma de un polvo de color blanco (3,6 mg; 17%). CLEM (IEN) m/z 489 (M + H)⁺.

25 Síntesis de la sulfona **2025**

Una solución del sulfuro **2016** (0,050 g, 0,11 mmol) en cloroformo (1,1 ml) y metanol (0,1 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,076 g, 0,34 mmol) y se agitó a 23 °C durante 2 h. El precipitado se recuperó a través de filtración al vacío para producir la sulfona **2025** en forma de un sólido de color blanco (0,020 g; 37%). CLEM (IEN) m/z 474 (M + H)⁺.

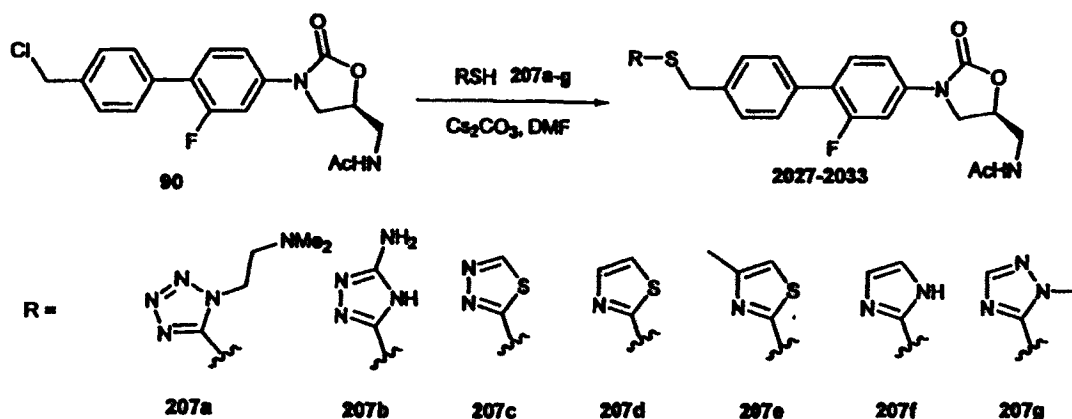
30 Ejemplo 38 - Síntesis del Mercaptotriazol **2026**

Una solución del mesilato **64** (0,012 g, 0,027 mmol) en DMF (0,14 ml) se trató con 4-mercapto-1,2,3-triazol, sal sódica (7 mg, 0,054 mmol) y se agitó a 45 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (MeOH a 5% en CH₂Cl₂) para proporcionar el mercaptotriazol **2026** en forma de un sólido de color blanco (3,1 mg; 24%). CLEM (IEN) m/z 456 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 39 - Síntesis de los Compuestos **2027-2033**

Como ilustra el Esquema 29, el cloruro de bencilo **90** se usó para alquilar los tioles **207a-g**, para proporcionar los compuestos **2027-2033**, respectivamente.

Esquema 29

**Síntesis del tetrazol 2027**

El cloruro de bencilo **90** (0,20 g, 0,53 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). El tiol **207a** (62 mg, 0,53 mmol) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,64 mmol) se añadieron secuencialmente y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió en 70 ml de H₂O y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se aclararon con éter y se secaron al vacío para proporcionar el tetrazol **2027** en forma de un sólido de color pardo (187 mg, 0,36 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 514 (M + H)⁺.

Síntesis del triazol 2028

El triazol **2028** se sintetizó por el procedimiento descrito para **2027** anterior, usando el tiol **207b** en lugar de **207a** para producir 138 mg del triazol **2028**, en forma de un sólido de color amarillo (0,30 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 457 (M + H)⁺.

Síntesis del tiadiazol 2029

El tiadiazol **2029** se sintetizó por el procedimiento descrito para **2027** anterior, usando el tiol **207c** en lugar de **207a** para producir 147 mg del tiadiazol **2029**, en forma de un sólido de color blanco (0,32 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 481 (M + Na)⁺, 522 (M + Na + CH₃CN)⁺.

Síntesis del tiazol 2030

El tiazol **2030** se sintetizó por el procedimiento descrito para **2027** anterior, usando el tiol **207d** en lugar de **207a** para producir 129 mg del tiazol **2030**, en forma de un sólido de color blanco (0,28 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 458 (M + H)⁺, 521 (M + Na + CH₃CN)⁺.

Síntesis del tiazol 2031

El tiazol **2031** se sintetizó por el procedimiento descrito para **2027** anterior, usando el tiol **207e** en lugar de **207a** para producir 155 mg del tiazol **2031**, en forma de un sólido de color blanquecino (0,33 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 472 (M + H)⁺.

Síntesis del imidazol 2032

El Imidazol **2032** se sintetizó por el procedimiento descrito para **2027** anterior, usando el tiol **207f** en lugar de **207a** para producir 91 mg del imidazol **2032**, en forma de un sólido de color blanco (0,21 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 441 (M + H)⁺.

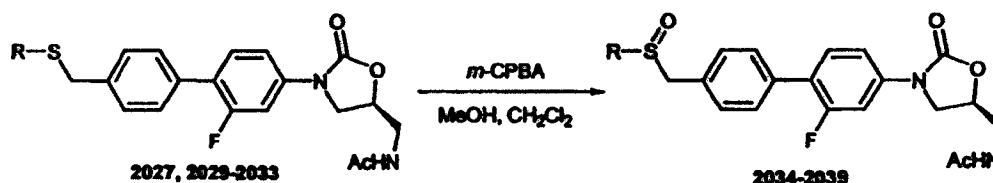
Síntesis del triazol 2033

El triazol **2033** se sintetizó por el procedimiento descrito para **2027** anterior, usando el tiol **207g** en lugar de **207a** para producir 91 mg del triazol **2033**, en forma de un sólido de color blanco (0,21 mmol). CLEM (IEN) *m/z* 456 (M + H)⁺, 478 (M + Na)⁺, 519 (M + Na + CH₃CN)⁺.

Ejemplo 40 - Síntesis de los Compuestos 2034-2039

Como ilustra el Esquema 30, los compuestos **2027** y **2029-2033** se oxidaron para proporcionar los sulfóxidos **2034-2039**, respectivamente.

Esquema 30

**Síntesis del sulfóxido 2034**

El tetrazol **2027** (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 3:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3 ml). Se añadió *m*-CPBA (75% puro; 39 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de éter y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar el sulfóxido **2034**, en forma de un sólido de color blanquecino (55 mg, 0,10 mmol). CLEM (IEN) m/z 530 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido 2035

El sulfóxido **2035** se sintetizó por el proceso descrito anteriormente para **2034**, partiendo del tiadiazol **2029** en lugar del tetrazol **2027**, para producir 39 mg de **2035**, en forma de un sólido de color blanco (0,08 mmol). CLEM (IEN) m/z 497 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 538 ($\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido 2036

El sulfóxido **2036** se sintetizó por el proceso descrito anteriormente para **2034**, partiendo del tiazol **2030**, en lugar del tetrazol **2027**, para producir 48 mg de **2036**, en forma de un sólido de color blanquecino (0,10 mmol). CLEM (IEN) m/z 496 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 537 ($\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido 2037

El sulfóxido **2037** se sintetizó por el proceso descrito anteriormente para **2034**, partiendo del tiazol **2031** en lugar del tetrazol **2027**, para producir 44 mg de **2037**, en forma de un sólido de color blanquecino (0,09 mmol). CLEM (IEN) m/z 488 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 510 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 551 ($\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido 2038

El sulfóxido **2038** se sintetizó por el proceso descrito anteriormente para **2034**, partiendo del imidazol **2032** en lugar del tetrazol **2027**, para producir 51 mg de **2038**, en forma de un sólido de color blanco (0,11 mmol). CLEM (IEN) m/z 457 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido 2039

El sulfóxido **2039** se sintetizó por el proceso descrito anteriormente para **2034**, partiendo del triazol **2033** en lugar del tetrazol **2027**, para producir 48 mg de **2039** en forma de un sólido de color blanco (0,10 mmol). CLEM (IEN) m/z 472 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 494 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 535 ($\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}$)⁺.

Ejemplo 41- Síntesis del Compuesto 2040

Una solución del mesilato **106** (43,7 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (4,0 ml) se trató con sal sódica de 1*H*-5-mercapto-1,2,3-triazol (24,6 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el mercaptotriazol **2040** (29,0 mg; 66%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (IEN) m/z 443 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 42 - Síntesis de los Compuestos 2043 y 2044**Síntesis del compuesto 2043**

Una solución de la amina **54** (0,070 g, 0,20 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con trietilamina (0,055 ml, 0,40 mmol) y cloruro de 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo (0,039 mg, 0,22 mmol) y se agitó a 23 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (4,5:4,5:1 de cloruro de metileno/acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto **2043** (0,054 g, 0,11 mmol, 55%). EM (IEN): 502 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del Compuesto 2044

Una solución de la amina **54** (0,070 g, 0,20 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con trietilamina (0,055 ml, 0,40 mmol) y cloruro de 6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonilo (0,057 g, 0,22 mmol) y se agitó a 23 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10% en 1:1 de acetato de etilo/cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto **2044** (0,052 g, 0,09 mmol, 45%). EM (IEN): 584 (M+H)⁺.

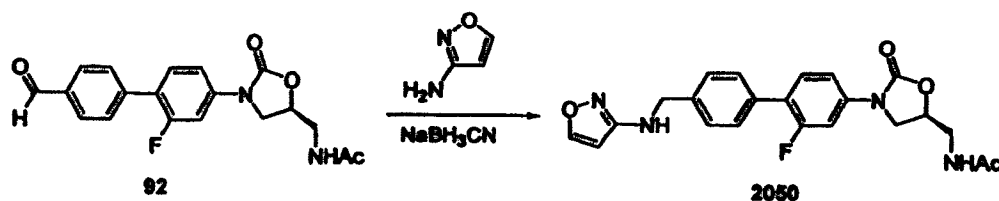
5 Ejemplo 43 - Síntesis del Compuesto 2047

Una solución del cloruro **90** (0,19 g, 0,50 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 3-mercapto-1,2,4-triazol (0,20 g, 1,0 mmol) y Cs₂CO₃ (0,33 g, 1,0 mmol) y se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (45 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **2047** (0,139 g, 0,315 mmol, 63%) en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN): 442 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 44 - Síntesis del Compuesto 2050

El Esquema 31 representa la síntesis del compuesto **2050**.

Esquema 31

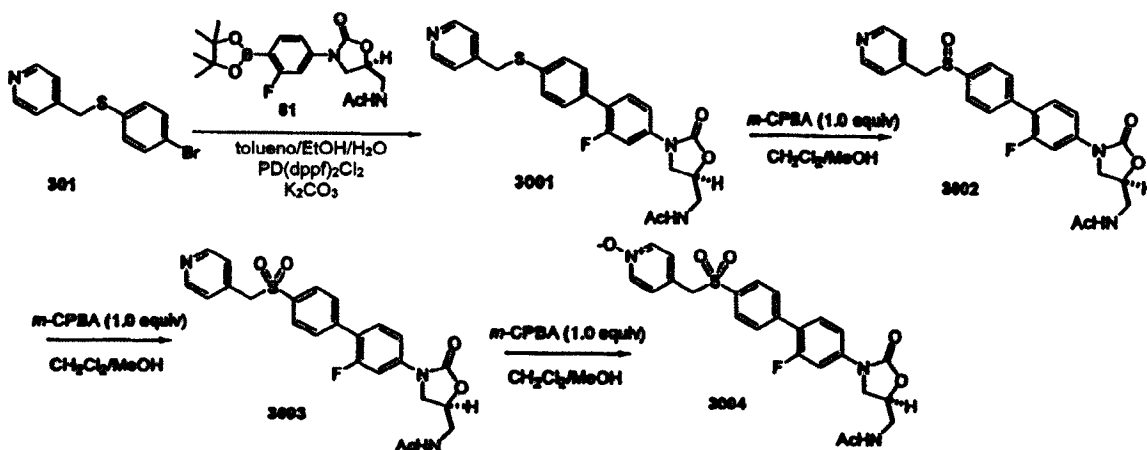


A una solución de 0,050 g (0,15 mmol) del aldehído **92** y 0,026 g (0,30 mmol) de aminoisoxazol en 2 ml de TFA a 25 °C, se le añadieron 0,018 g (0,30 mmol) de cianoborohidruro sódico (NaBH₃CN). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. El TFA se retiró, y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 0,040 g del compuesto **2050**. EM (M+1): 425.

Ejemplo 45 - Síntesis de los Compuestos 3001-3004

Como ilustra el Esquema 32, el bromuro **301** se acopló al boronato **81** para producir el derivado de piridilo **3001**. Oxidaciones sucesivas proporcionaron el sulfóxido **3002**, la sulfona **3003** y el *N*-óxido de piridilo **3004**.

Esquema 32



Síntesis del bromuro 301

Una suspensión de hidrocloreto de 4-bromometilpiridina (1,59 g, 6,3 mmol) en THF (10 ml) se trató gota a gota con una solución de carbonato potásico (3,33 g, 24,0 mmol) en H₂O (6 ml) a 0-5 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 10 min, antes de tratarla gota a gota con una solución de 4-bromo-benzenotiol (1,14 g, 6,0 mmol) en THF (5,0 ml) a 0-5 °C, en una atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 20 min más. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y acetato de etilo (25 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 15 ml) y una solución

acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de EtOAc a 5-25%-hexano) para proporcionar la 4-(4-bromofenilsulfanilmetil)piridina deseada **301** (1,374 g; 82%) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó directamente en reacciones posteriores.

5 Síntesis del compuesto 3001

Una solución del boronato **81** (200 mg, 0,53 mmol) y el bromuro **301** (150 mg, 0,53 mmol) en tolueno (9 ml) se trató con carbonato potásico sólido (220 mg, 1,6 mmol), etanol (3,0 ml) y H_2O (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces en una corriente constante de argón antes de tratarse con $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (16 mg, 0,013 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo tres veces en una corriente constante de argón antes de calentarla a reflujo durante 2 h. Cuando el análisis CLEM mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto **3001** (177 mg; 74%) en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) m/z 452 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido 3002

Una solución del compuesto **3001** (58 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con *m*-CPBA (22 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el sulfóxido **3002** (43 mg; 71%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) m/z 468 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

25 Síntesis de la sulfona 3003

Una solución del sulfóxido **2002** (22 mg, 0,047 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con *m*-CPBA (9,0 mg, 0,047 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar la sulfona **3003** (16 mg; 71%) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) m/z 484 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

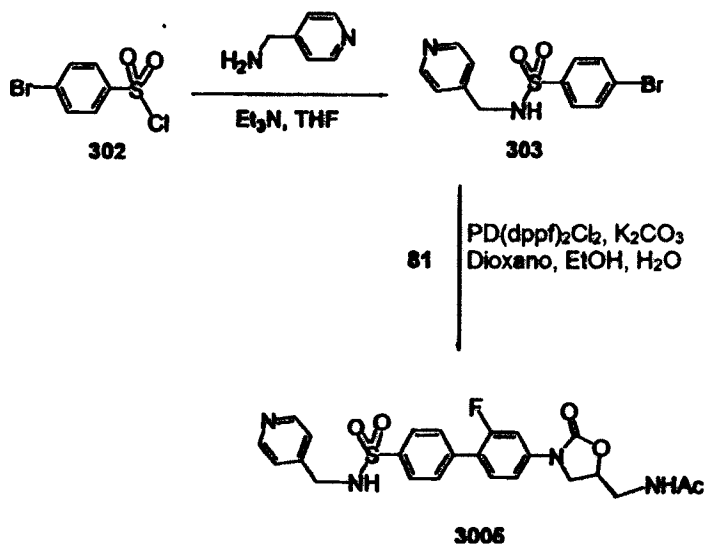
Síntesis del *N*-óxido de piridilo 3004

Una solución de la sulfona **3003** (16 mg, 0,033 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con *m*-CPBA (6,0 mg, 0,033 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%- CH_2Cl_2) para proporcionar el *N*-óxido de piridilo **3004** (11 mg; rendimiento de 67%), en forma de un aceite incoloro, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. CLEM (IEN) m/z 500 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 46 - Síntesis del Compuesto 3005

40 El Esquema 33 ilustra la síntesis del compuesto **3005**.

Esquema 33

**Síntesis del bromuro 303**

- El cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo **302** (2,56 g, 10 mmol) se añadió a una solución de 4-aminometilpiridina (1,08 g, 10 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,3 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, se añadieron 50 ml de agua fría. Un sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar 3,10 g del bromuro **303** con un rendimiento de 95%.

Síntesis del compuesto 3005

- El bromuro **303** (327 mg, 1 mmol), el boronato **81** (378 mg, 1 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (40 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) se disolvieron en 8 ml de una mezcla de dioxano:EtOH:H₂O (3:1:1), en una atmósfera de argón. Después de calentar a 100 °C durante 12 horas, la reacción se añadió a 20 ml de agua fría. El disolvente orgánico se retiró al vacío y el producto en bruto se recogió por filtración. El producto en bruto se trató con carbón activo y se recrystalizó en un sistema de disolventes mixto (1:2:2 de MeOH:CH₂Cl₂:acetona) para dar 155 mg de **3005** con un rendimiento de 31%. EM (IEN): 499,1 (100%, (M+H)⁺).

Ejemplo 47 - Síntesis de la Amida 4008

- Una solución de la amina **54** (36 mg, 0,1 mmol) en DMF se trató con ácido quinolin-4-carboxílico (26 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se trató con EDCI (28,5 mg, 0,15 mmol), 1,5 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Cuando los análisis TLC y HPLC mostraron que la reacción de acoplamiento se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-7%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amida deseada **4008** (36,4 mg, rendimiento de 71%), en forma de un polvo blanquecino. CLEM (IEN) *m/e* 513 (M⁺ + H).

Ejemplo 48 - Síntesis General de Resinas Tfp Cargadas con Ácido Carboxílico y Síntesis de la Amida 4011

- Una suspensión de resina de amida de 4-hidroxi-2,3,5,6-tetrafluorofenol polimérico (TFP, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 691) (1,00 g, 1,27 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 10 minutos en un cartucho de polipropileno de 70 ml y después se trató con ácido indolo-6-carboxílico (1,02 g, 6,35 mmol), 3-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,13 mmol) y diisopropilcarbodiimida (1,2 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 23 °C y después la resina se lavó con DMF (10 x 50 ml), THF (10 x 50 ml) y cloruro de metileno (10 x 50 ml), y se secó al vacío.

- Una suspensión del éster TFP anterior (35 mg) en 1 ml de DMF se trató con la amina **54** (10 mg, 0,027 mmol) y se agitó durante 18 h en un cartucho de polipropileno de 10 ml. El filtrado se recogió y se secó para dar la amida **4011** (11 mg, 0,022 mmol, 81%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, 10:1 de CDCl₃: CD₃OD): δ 7,89 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 6H), 7,16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,60-4,59 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 4H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 1H), 1,90 (s, 3H). CLEM (IEN) *m/e* 501,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 49 - Síntesis de las Amidas 4010 y 4012-4105

Síntesis de la Amida 4010

- La amida **4010** se preparó a partir del éster TFP del ácido *N*-metilpirrol-2-carboxílico (477 mg, 3,81 mmol), que se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 48. El éster TFP se hizo reaccionar con la amina **54** usando el procedimiento de acilación del Ejemplo 48 para sintetizar la amida **4011**. La amida deseada **4010** se obtuvo en forma de un sólido (10 mg, 0,022 mmol, 81%). RMN ¹H (300 MHz, 10:1 de de CDCl₃:CD₃OD): δ 7,71-7,56 (m, 6H), 7,33 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 12, 6 Hz, 2H), 6,27 (dd, J = 4, 3 Hz, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 9, 7 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 1,96 (s, 3H). CLEM (IEN) *m/e* 465,0 (M+H)⁺.

Síntesis de la Amida 4012

- La amida **4012** se preparó a partir del éster TFP del ácido 3-metilsulfonilbenzoico (1,27 g, 6,35 mmol), que se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 48. El éster TFP se hizo reaccionar con la amina **54** usando el procedimiento de acilación del Ejemplo 48 para sintetizar la amida **4011**. La amida deseada **4012** se obtuvo en forma de un sólido (13 mg, 0,024 mmol, 89%). RMN ¹H (300 MHz, 10:1 de CDCl₃:CD₃OD): δ 8,31-8,30 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 6H), 7,12 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,59-4,58 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 9, 7 Hz, 1H), 3,61-3,44 (m, 6H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,03 (s, 3H). CLEM (IEN) *m/e* 540,1 (M+H)⁺.

Síntesis de la Amida 4013

- La amida **4013** se preparó a partir del éster TFP del ácido 4-fluorobenzoico (890 mg, 6,35 mmol), que se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 48. El éster TFP se hizo reaccionar con la amina **54**, usando el procedimiento de acilación del Ejemplo 48 para sintetizar la amida **4011**. La amida deseada amida **4013** se obtuvo en forma de un sólido (12 mg, 0,025 mmol, 93%). CLEM (IEN) *m/e* 480,0 (M+H)⁺.

Síntesis de la Amida 4014

- La amida **4014** se preparó a partir del éster TFP del ácido piperonílico (1,05 g, 6,35 mmol), que se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 48. El éster TFP se hizo reaccionar con la amina **54**, usando el procedimiento de acilación del Ejemplo 48 para sintetizar la amida **4011**. La amida deseada **4014** se obtuvo en forma de un sólido (13 mg, 0,026 mmol, 96%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72-7,70 (m, 1H), 7,54-7,28 (m, 8H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,65-4,79 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 9, 7 Hz, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 1,92 (s, 3H). CLEM (IEN) *m/e* 506,0 (M+H)⁺.

Síntesis de la Amida 4015

- La amida **4015** se preparó a partir del éster TFP del ácido 5-metoxiindolo-2-carboxílico (486 mg, 2,54 mmol), que se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 48. El éster de TFP se hizo reaccionar con la amina **54**, usando el procedimiento de acilación del Ejemplo 48 para sintetizar la amida **4011**. La amida deseada **4015** se obtuvo en forma de un sólido (10 mg, 0,019 mmol, 70%). RMN ¹H (300 MHz, 10:1 de CDCl₃:CD₃OD): δ 7,87-7,79 (m, 1H), 7,48-7,14 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,71-3,61 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). CLEM (IEN) *m/e* 531,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 50 - Síntesis de la Amina 4016

- Una solución de la amina **54** (36 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de THF y DMF (3:1, v/v) se trató con quinolin-4-carboxaldehído (16 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) a 25 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 30 min, antes de tratarse con triacetoxiborohidruro sódico (NaB(OAc)₃H, 33 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h. Cuando los análisis TLC y HPLC mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-7%-CH₂Cl₂) para producir la *N*-[3-(2-fluoro-4'-[[[quinolin-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida deseada **4016** (32,9 mg, rendimiento 66%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó por completo después de un periodo de reposo a temperatura ambiente al vacío. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,85 (s, 3H, COCH₃), 3,44 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,79 (dd, 1H, J = 6,4, 9,2 Hz), 3,88 (s, 2H), 4,17 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 4,30 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,51-7,63 (m, 8H, aromático-*H*), 7,74 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,27 (t, 1H, J = 5,8 Hz, NHCOCH₃), 8,87 (d, 1H, J = 8,0 Hz). CLEM (IEN) *m/e* 499 (M + H)⁺.

Ejemplo 51 - Síntesis de las Aminas 4018-4026**Síntesis de la Amina 4018**

A una solución de 0,032 g (0,089 mmol) de la amina **54**, en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,009 g (0,080 mmol) de 4-piridilcarboxaldehído y 0,027 g (0,12 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C hasta que el aldehído se consumió,

basado en análisis de TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 7,0 mg de **4018**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,91-7,33 (una serie de pico múltiples, 9 H), 2,05 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Síntesis de la Amina 4019

A una solución de 0,080 g (0,22 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,032 g (0,20 mmol) de 2-quinolincarboxaldehído y 0,094 g (0,44 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 44 mg de **4019**. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$): δ 8,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 7,79-7,36 (una serie de picos múltiples, 10 H), 4,83 (m, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 2,05 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de 4020

A una solución de 0,080 g (0,22 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadió 0,030 g (0,20 mmol) de 2-benzofurancarboxaldehído y 0,094 g (0,44 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después, el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 49 mg de **4020**. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$): δ 7,44-7,01 (una serie de picos múltiples, 11 H), 6,62 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,75-3,60 (m, 1 H). CLEM (IEN) *m/e* 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de la Amina 4021

A una solución de 0,080 g (0,22 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,032 g (0,20 mmol) de 3-quinolincarboxaldehído y 0,094 g (0,44 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C, hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después, el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 49 mg de **4021**. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$): δ 8,89 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,03 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,80 ~ 7,34 (una serie de picos múltiples, 9 H), 1,98 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de la Amina 4022

A una solución de 0,100 g (0,28 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,042 g (0,27 mmol) de 1-naftaldehído y 0,119 g (0,56 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C, hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después, el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 49 mg de **4022**. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$): δ 7,98 ~ 7,24 (una serie de picos múltiples, 14 H), 2,00 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de la Amina 4023

A una solución de 0,100 g (0,28 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,024 g (0,25 mmol) de 3-furaldehído y 0,119 g (0,56 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 32 mg de **4023**. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$): δ 7,50 ~ 7,22 (una serie de picos múltiples, 9 H), 6,39 (s, 1 H), 1,90 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de la Amina 4024

A una solución de 0,100 g (0,28 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,027 g (0,25 mmol) de 2-piridilcarboxaldehído y 0,089 g (0,42 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C, hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 30,0 mg de **4024**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (s, 1 H), 8,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,70 ~ 7,21 (una serie de picos múltiples, 9 H), 1,86 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de la Amina 4025

A una solución de 0,100 g (0,28 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,027 g (0,25 mmol) de 3-piridilcarboxaldehído y 0,089 g (0,42 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C, hasta que el aldehído se hubo

consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 30,0 mg de **4025**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,91 ~ 7,33 (una serie de picos múltiples, 9 H), 2,05 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 449 (M+H) $^+$.

5 Síntesis de la Amina 4026

- 10 A una solución de 0,100 g (0,28 mmol) de la amina **54** en 3 ml de MeOH/THF (2:1, con ácido acético a 1%) se le añadieron 0,024 g (0,25 mmol) de 2-furaldehído y 0,089 g (0,42 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C, hasta que el aldehído se hubo consumido, basado en análisis por TLC. Los disolventes de la reacción se retiraron por evaporación rotatoria y después el residuo se purificó sobre una placa de TLC preparativa para dar 26,6 mg de **4026**. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,52 ~ 7,26 (una serie de picos múltiples, 10 H), 1,87 (s, 3 H). CLEM (IEN) *m/e* 438 (M+H) $^+$.

Ejemplo 52 - Síntesis de la Amina 4038

Método A

- 15 Una solución de 8,00 g (115,9 mmol) de isoxazol y 31,30 g (139,1 mmol) de *N*-yodosuccinimida en 60 ml de ácido trifluoroacético se calentó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a 0 °C para retirar la mayoría del ácido trifluoroacético. Después, el residuo se disolvió en 200 ml de éter dietílico, se lavó secuencialmente con NaHCO_3 saturado (40 ml x 4), tiosulfato sódico a 10% (40 ml x 2) y salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 16,50 g del producto de 4-yodoisoxazol deseado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H).
- 20 A una solución de 6,80 g (34,8 mmol) de 4-yodoisoxazol en 200 ml de THF a -100 °C se le añadieron gota a gota 22,9 ml (36,6 mmol) de *n*-BuLi (1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió formiato de etilo (3,08 ml, 38,4 mmol) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó durante 30 min más a -100 °C. Se añadió ácido clorhídrico (36,60 ml de HCl 1 N en éter) a -100 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 25 °C. La mezcla se diluyó con éter (200 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO_3 saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró (a 0 °C) para dar ~ 2,00 g del isoxazol-4-carbaldehído deseado (en base a estimación a partir de RMN ^1H ; contaminado con EtOH residual) de pureza adecuada para uso en reacciones posteriores. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,01 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H).
- 30 Una solución de 4,00 g (11,2 mmol) de la amina **54**, 1,03 g (10,6 mmol) de isoxazol-4-carbaldehído, y 4,750 g (22,4 mmol) de $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ en 30 ml de DMF con 1,0 ml de ácido acético se agitó a 25 °C durante 4 h. Los disolventes de reacción se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH a 5% en CH_2Cl_2 como eluyente para dar 1,57 g de la amina **4038** más 1,58 g del intermedio de imina. CLEM (IEN) *m/e* 439 (M+H) $^+$.

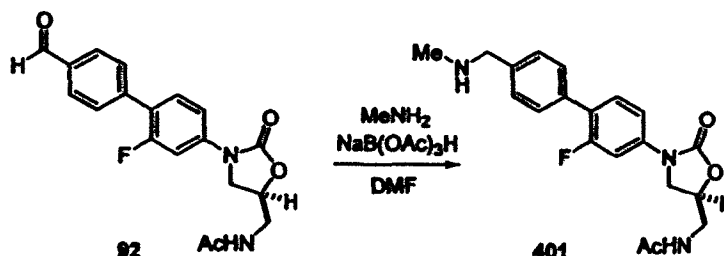
Método B

- 35 Una solución de 1,00 g (5,05 mmol) de éster terc-butílico del ácido isoxazol-4-ilmetil-carbámico en 10 ml de HCl 4,0 N en dioxano se agitó a 25 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de éter dietílico y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó para dar 0,65 g de sal hidrocloreto de C-isoxazol-4-il-metilamina de pureza adecuada para uso en reacciones posteriores. RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 9,02 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 3,94 (c, $J = 6$, 1 H).
- 40 Una solución del aldehído **92** (0,150 g, 0,42 mmol), sal hidrocloreto de C-isoxazol-4-il-metilamina (0,068 g, 0,51 mmol) obtenida anteriormente y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,268 g, 1,26 mmol) en 5 ml de DMF se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente de reacción se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar 0,160 g de la amina **4038**. CLEM (IEN) *m/e* 439 (M+H) $^+$.

Ejemplo 53 - Síntesis de la Amina 4215

- 45 El Esquema 34 representa la síntesis de la amina **401** usada en la síntesis del compuesto **4215**.

Esquema 34



Síntesis de la amina 401

Una solución del aldehído **92** (3,56 g, 10,0 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se trató con una solución 2 N de metilamina en THF (25 ml, 50,0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (3,20 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O (2 x 50 ml) y se secó al vacío. Posteriormente, este material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución de gradiente de MeOH a 5-15%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amina **401** (2,26 g; 61%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,03 (s, 3H, COCH₃), 2,46 (s, 3H, NMe), 3,62 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,86 (s, 2H, Ar-CH₂), 3,96 (dd, 1H, J = 6,4, 9,2 Hz), 4,35 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 4,90 - 4,99 (m, 1H), 7,58 - 7,80 (m, 7H, aromático-H), 8,45 (t, 1H, J = 5,8 Hz, NHCOCH₃); CLEM (IEN) *m/z* 372 (M + H)⁺.

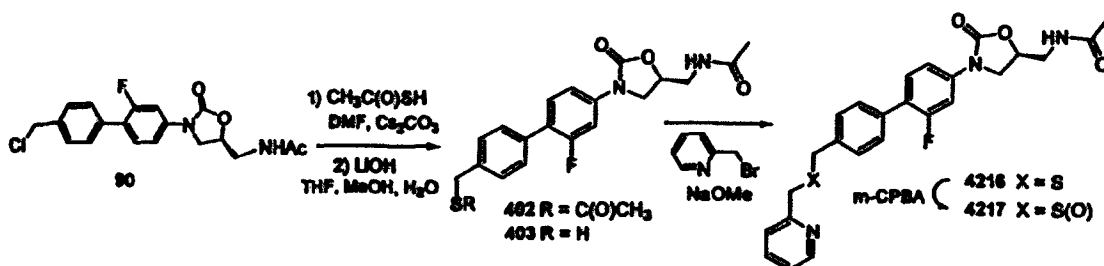
Síntesis de la amina 4215

Una solución de la amina **401** (0,070 g, 0,19 mmol) en metanol (2 ml) y ácido acético (0,020 ml) se trató con quinolin-3-carboxaldehído (0,033 g, 0,21 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,080 g, 0,38 mmol), y se agitó a 23°C durante 2 h. Se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (0,080 g, 0,38 mmol) y ácido acético (0,020 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en THF (3 ml) y ácido acético (0,020 ml), se trató con quinolin-3-carboxaldehído (0,015 g, 0,095 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,080 g, 0,38 mmol) y se agitó durante 9 h. Se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (0,080 g, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). El secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente produjo el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (18:1:0,1 de cloruro de metileno:metanol:hidróxido de amonio, metanol a 5-10% en 1:1 de cloruro de metileno:acetato de etilo) para proporcionar la amina **4215** en forma de un sólido (0,030 g, 0,059 mmol; 31%). CLEM (IEN) *m/z* 513 (M + H)⁺.

Ejemplo 54 - Síntesis del Sulfuro 4216 y el Sulfóxido 4217

El Esquema 35 representa la síntesis de los compuestos **4216** y **4217**. El cloruro de bencilo **90** se desplazó con ácido tiolacético para proporcionar el tioacetato **402**. La hidrólisis de **402** proporcionó el tiol **403** que se alquiló con 2-bromometil piridina para producir el sulfuro **4216**. Después, la oxidación de **4216** proporcionó el sulfóxido **4217**.

Esquema 35



Síntesis del cloruro 90

El alcohol **51** (3,0 g, 8,4 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y base de Hunig (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 12,6 mmol) gota y la solución resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se vertió en 100 ml de NaHCO₃ acuoso sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 3,9 g de un sólido oleoso de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el cloruro **90** en forma de un sólido de color blanquecino (2,7 g, 7,2 mmol). CLEM (IEN) m/z 377 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 418 ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}$)⁺, 440 ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{Na}$)⁺.

5 Síntesis del tioéster **402**

En una atmósfera de argón, se añadió tiolacético (1,55 ml, 21,7 mmol) a una mezcla del cloruro **90** (4,08 g, 10,8 mmol) y Cs_2CO_3 (3,52 g, 10,8 mmol) en DMF (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron 50 ml de agua. El producto de color blanquecino **402** (4,3 g) se recogió por filtración con un rendimiento de 96%. CLEM (IEN) m/z 417 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10 Síntesis del tiol **403**

Se añadió LiOH (360 mg, 15 mmol) a una solución de **402** (4,3 g, 10,3 mmol), en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (20 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, el sólido insoluble se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con agua (50 ml), se concentró para retirar los disolventes orgánicos y después se neutralizó con HCl a 10%. El producto de color blanquecino **403** (3,5 g) se recogió por filtración con un rendimiento de 91%. CLEM (IEN) m/z 375 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del sulfuro **4216**

Una solución del sulfuro **403** (0,20 g, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml), metanol (1,3 ml), y dimetilformamida (1,3 ml) se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 0,24 ml, 1,1 mmol) y 2-(bromometil)piridina y se agitó a 23°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (metanol a 5%/cloruro de metileno) para proporcionar **4216** en forma de un polvo de color blanco (0,12 g, 0,26 mmol; 48%). CLEM (IEN) m/z 466 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Síntesis del sulfóxido **4217**

Una solución de **4216** (0,11 g, 0,23 mmol) en cloruro de metileno (2,3 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxisbenzoico (0,051 g, 0,23 mmol) y se agitó a 23 °C durante 15 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 5%/cloruro de metileno) para proporcionar **4217** en forma de un polvo de color blanco (0,093 g, 0,19 mmol; 83%). CLEM (IEN) m/z 482 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 55 - Síntesis de los Compuestos **4218-4220**

30 Síntesis de la amina **4218**

Una solución de amina **54** (0,600 g, 1,68 mmol), 1-metil-indolo-3-carboxaldehído (0,254 g, 1,60 mmol) y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,712 g, 3,36 mmol) en 30 ml de MeOH con unas gotas de ácido acético, se agitó a 25 °C durante 24 h. Los disolventes de reacción se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante placa de TLC preparativa para dar 0,070 g de la amina **4218**. CLEM (IEN) m/z 501 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

35 Síntesis de la amina **4219**

Una solución de la amina **54** (0,060 g (0,17 mmol), tetrahidrofurano-3-carboxaldehído (0,016 g, 0,16 mmol) y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,071 g, 0,34 mmol) en 5 ml de MeOH con unas gotas de ácido acético, se agitó a 25 °C durante 6 h. Los disolventes de reacción se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante placa de TLC preparativa para dar 0,057 g de la amina **4219**. CLEM (IEN) m/z 442 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

40 Síntesis de la amina **4220**

Una solución de la amina **54** (0,500 g, 1,40 mmol), 1,2,3-tiadiazol-4-carboxaldehído (0,152 g, 1,33 mmol) y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,594 g, 2,80 mmol) en 8 ml de DMF con unas gotas de ácido acético, se agitó a 25 °C durante 2 h. Los disolventes de reacción se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 0,484 g de la amina **4220**. CLEM (ES) m/z 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

45 Ejemplo 56 - Síntesis del Compuesto **4221**

Una solución de la amina **54** (79,0 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se trató con ácido 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-acrílico (36,3 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (62,7 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-7%- CH_2Cl_2) para proporcionar la amida **4221** (45,5 mg; 41%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z 505 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 57 - Síntesis de la Amidina 4222

Esquema 36 ilustra la síntesis de la amidina **4222**. El nitrilo **404** y furfurilamina se calentaron juntos en presencia de cloruro de cobre para producir amidina **4222**.

Esquema 36**5 Síntesis del nitrilo 404**

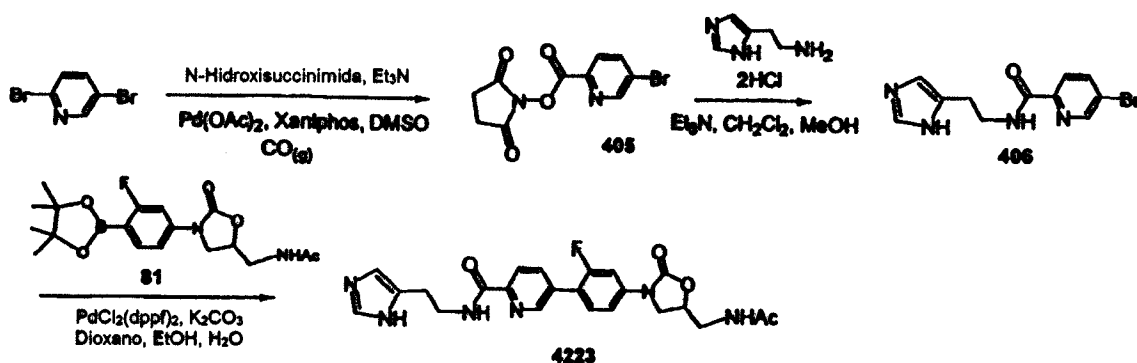
Este compuesto se preparó a partir de ácido 4-cianofenilborónico y el yoduro **50** como se ha descrito anteriormente para la síntesis del alcohol **51**.

Síntesis de la amidina 4222

- 10 En una atmósfera de argón, una mezcla de nitrilo **404** (98 mg, 0,28 mmol), furfurilamina (27 mg, 0,28 mmol) y cloruro de cobre (I) (CuCl, 28 mg, 0,28 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 80 °C durante 48 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con Na₂CO₃ saturado y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (5:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, H₂O) para proporcionar **4222** (14 mg; 11%). CLEM (IEN) *m/z* 451 (M + H)⁺.

Ejemplo 58 - Síntesis de la Amida 4223

- 15 Esquema 37 ilustra la síntesis de la amida **4223**. Se convirtió 2,5-dibromopiridina en el piridil éster activado **405**, que después se trató con histamina para proporcionar la amida **406**. El acoplamiento de Suzuki de **406** y el boronato **81** dio la amida diana final **4223**.

Esquema 37**Síntesis del éster 405**

- 20 En una atmósfera de argón, se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,25 mmol) a una mezcla de 2,5-dibromopiridina (355 mg, 1,5 mmol), acetato de paladio (16,8 mg, 0,075 mmol), Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 43,4 mg, 0,075 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (241,5 mg, 2,1 mmol) en DMSO (2 ml). La solución se purgó sobre monóxido de carbono durante 15 min y se agitó en una atmósfera de globo de monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexano:acetona (3:1) proporcionó el éster **405** (75 mg; 17%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 2,90 (s, 4H).

Síntesis de la amida 406

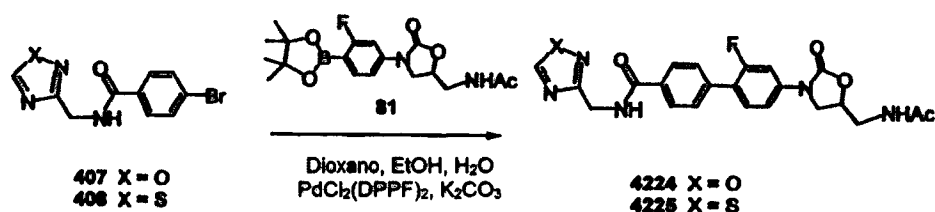
- 30 Una mezcla del éster activo **405** (350 mg, 1,17 mmol), dihidrocloruro de histamina (216 mg, 1,17 mmol) y Et₃N (0,33 ml, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se lavó con salmuera y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (15:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃/H₂O) para proporcionar **406** (280 mg; 81%). CLEM (IEN) *m/z* 295 (M + H)⁺.

Síntesis de la amida 4223

En una atmósfera de argón, una mezcla de **406** (230 mg, 0,78 mmol), el boronato **81** (295 mg, 0,78 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol) y K₂CO₃ (323 mg, 2,34 mmol) en 5 ml de una mezcla de dioxano/EtOH/H₂O (3:1:1) se calentó a 100 °C durante 12 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Las sales inorgánicas se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (15:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃,H₂O) para proporcionar la amida **4223** (106 mg; 29%). CLEM (IEN) *m/z* 467 (M + H)⁺.

Ejemplo 59 - Síntesis de las Amidas 4224 y 4225

El Esquema 38 ilustra la síntesis de las amidas **4224** y **4225**. Los bromuros de arilo **407** y **408** se acoplaron al boronato **81** para proporcionar **4224** y **4225**, respectivamente.

Esquema 38**Síntesis de la amida 4224**

Una mezcla de cloruro de 4-bromobenzoilo (110 mg, 0,5 mmol), hidrocloreto de 1,2,4-oxadiazol-3-il-metilamina (68 mg, 0,5 mmol), DMF (1 gota) y Et₃N (0,33 ml, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se lavó con salmuera y se secó al vacío para proporcionar la amida **407** en bruto. La amida **407** obtenida se añadió a una mezcla del boronato **81** (189 mg, 0,5 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (20 mg, 0,025 mmol) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de dioxano/EtOH/H₂O (3:1:1) en una atmósfera de argón. Después de calentar a 100 °C durante 12 h, la reacción se diluyó con agua y MeOH, y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para retirar el disolvente orgánico. El producto en bruto se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía (25:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃,H₂O) para proporcionar **4224** (45 mg; 32%). CLEM (IEN) *m/z* 452 (M - H)⁺.

Síntesis de la amida 4225

Una mezcla de cloruro de 4-bromobenzoilo (29 mg, 0,132 mmol), hidrocloreto de 1,2,4-tiadiazol-3-il-metilamina (20 mg, 0,132 mmol), DMF (1 gota) y Et₃N (27 mg, 0,264 mmol) en THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y se secó al vacío para proporcionar la amida **408** en bruto. La amida **408** resultante, obtenida anteriormente se añadió a una mezcla del boronato **81** (50 mg, 0,132 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (6 mg, 0,0066 mmol) y K₂CO₃ (55 mg, 0,396 mmol) en 2 ml de dioxano/EtOH/H₂O (3:1:1) en una atmósfera de argón. Después de que se calentara a 100 °C durante 12 h, la reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃,H₂O) para proporcionar la amida **4225** (30 mg; 48%). CLEM (IEN) *m/z* 470 (M + H)⁺.

Ejemplo 60 - Síntesis del Sulfuro 4226

En una atmósfera de argón, se añadió metóxido sódico (NaOMe, 25% en peso en MeOH, 95 mg, 0,44 mmol) a una solución del tiol **403** (75 mg, 0,2 mmol) y epibromohidrina (30 mg, 0,22 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se concentró. El residuo se disolvió CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃,H₂O) para proporcionar el sulfuro **4226** (55 mg; 61% en forma de una mezcla de diastereómeros). CLEM (IEN) *m/z* 453 (M + Na)⁺.

Ejemplo 61- Síntesis de las Aminas 4227-4229**40 Síntesis de la amina 4227**

Una suspensión del aldehído **92** (107 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (2 ml) y metanol anhidro (MeOH, 2 ml) se trató con 2-(1*H*-imidazol-4-il)-etilamina (110,0 mg, 0,6) y triacetoxiborohidruro sódico (127 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se

purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-10%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amina **4227** (24 mg, 135,3 mg; 18%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 452 (M + H)⁺.

Síntesis de la amina 4228

- 5 Una suspensión del aldehído **92** (107 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (2 ml) y metanol anhidro (MeOH, 2 ml) se trató con hidrocloreto de 2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)-etilamina (126,0 mg, 0,6 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (127 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-10%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amina **4228** (32 mg; 21%) en forma de sólidos de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 515 (M + H)⁺.

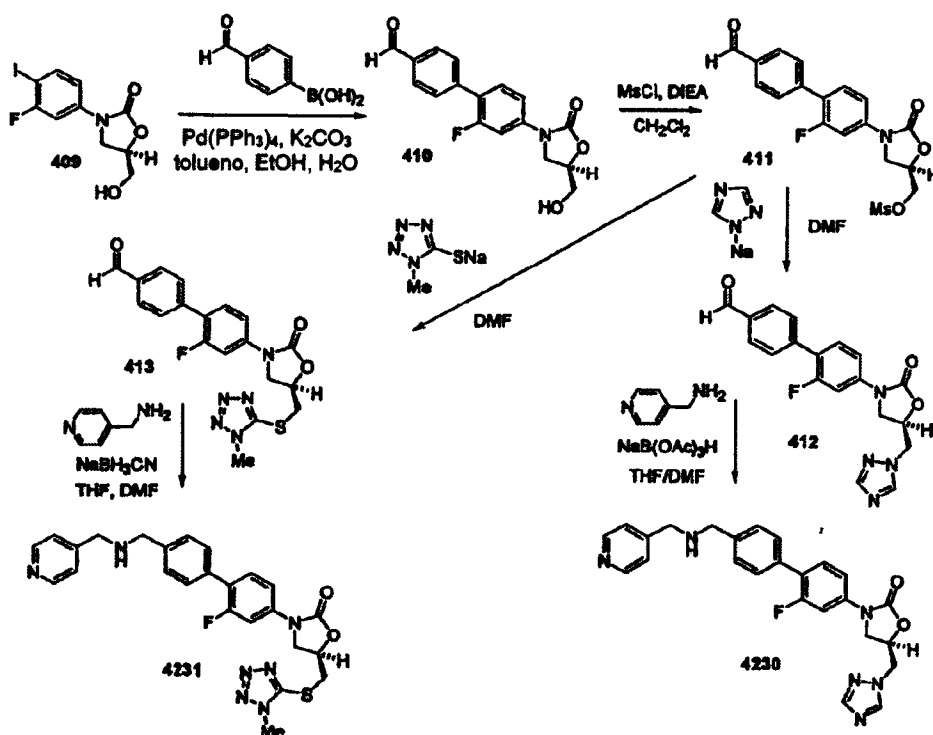
Síntesis de la amina 4229

- 15 Una suspensión del aldehído **92** (107 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (2 ml) y metanol anhidro (2 ml) se trató con (5-metil-isoxazol-3-il)-metilamina (67,0 mg, 0,6 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (127 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amina **4229** (34 mg; 25%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 453 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 62 - Síntesis de las Aminas 4230 y 4231

- El Esquema 39 muestra la síntesis de las aminas **4230** y **4231**. El alcohol conocido **409** (véase Patentes de Estados Unidos N° 5.523.403 y 5.565.571) se acopló a ácido 4-formilfenilborónico para proporcionar el alcohol **410** que después se convirtió en el mesilato **411**. La alquilación del mesilato **411** con los nucleófilos adecuados proporcionó los biaril aldehídos **412** y **413**, que se transformaron en las aminas **4230** y **4231**, respectivamente, por procedimientos químicos de aminación reductora.

Esquema 39



Síntesis del alcohol 410

Una suspensión del alcohol **409** (5,07 g, 15,0 mmol) en tolueno (30 ml) se trató con ácido 4-formilfenilborónico (3,15 g, 21,0 mmol), K₂CO₃ (6,22 g, 45,0 mmol), EtOH (10 ml) y H₂O (10 ml) a 25 °C, y la mezcla resultante se desgasificó

tres veces en una corriente constante de argón a 25 °C. A continuación, se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (370 mg, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces de nuevo antes de calentarse cuidadosamente a reflujo durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción de acoplamiento se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con H₂O (100 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarse a 0-5 °C durante 1 h. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O (2 x 40 ml) y EtOAc a 20%/hexano (2 x 40 ml), y se secó al vacío. El alcohol en bruto **410** (4,62 g; 98%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo, que por HPLC y RMN ¹H se encontró que era de pureza suficiente para usarse en reacciones posteriores. CLEM (IEN) *m/z* 316 (M + H)⁺.

10 Síntesis del mesilato **411**

Una solución del alcohol en bruto **410** (4,2 g, 13,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se trató con diisopropiletilamina (2,6 g, 3,5 ml, 20,0 mmol) a 25 °C, y la mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C antes de tratarla gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (1,83 g, 1,25 ml, 16,0 mmol) a 0-5 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Cuando los análisis por TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con H₂O (50 ml) a 0-5 °C. Después, la mezcla se concentró al vacío para retirar la mayoría del CH₂Cl₂, y la suspensión resultante se trató con H₂O (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarse a 0-5 °C durante 30 min. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O (2 x 40 ml) y EtOAc a 20%/hexano (2 x 20 ml) y se secó al vacío. El mesilato en bruto **411** (4,60 g; 88%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo, que por RMN ¹H y HPLC se encontró que era de pureza suficiente para usarse en reacciones posteriores. CLEM (IEN) *m/z* 394 (M + H)⁺.

Síntesis del aldehído **412**

Una solución del mesilato **411** (393 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se trató con sal sódica de 1*H*-1,2,4-triazol (100 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 4 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el aldehído **412** (318,4 mg; 87%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 367 (M + H)⁺.

Síntesis de la amina **4230**

Una suspensión del aldehído **412** (90,0 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (2 ml) y DMF anhidra (2 ml) se trató con C-piridin-4-il-metilamina (29,0 mg, 0,27 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (106,0 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amina **4230** (47,0 mg; 41%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 459 (M + H)⁺.

Síntesis del aldehído **413**

Una solución de sal sódica de 1-metil-1*H*-tetrazol-5-tiol (174,0 mg, 1,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) se trató con NaH (dispersión de aceite a 60% en aceite mineral, 60,0 mg, 1,5 mmol) a 0-5 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 h. Después, la mezcla se trató con el mesilato **411** (393,0 mg, 1,0 mmol) y DMF anhidra (5 ml) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente antes de calentarse a 40 °C durante 4 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar el aldehído **413** (272,6 mg; 66%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 414 (M + H)⁺.

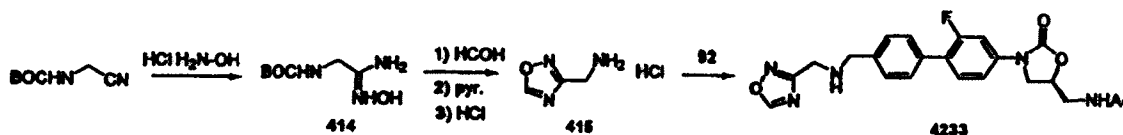
45 Síntesis de la amina **4231**

Una suspensión del aldehído **413** (100,0 mg, 0,24 mmol) en THF anhidro (2 ml) y DMF anhidra (2 ml) se trató con C-piridin-4-il-metilamina (29,0 mg, 0,27 mmol) y borohidruro sódico (15,0 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando los análisis TLC y CLEM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Este residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%-CH₂Cl₂) para proporcionar la amina **4231** (44,0 mg; 36%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) *m/z* 506 (M + H)⁺.

Ejemplo 63 - Síntesis de la Amina **4233**

El Esquema 40 muestra la síntesis del isoxadiazol **4233**. EL BOC-aminoacetonitrilo se convirtió en la hidroxiamidina **414**, que después se cicló para dar el isoxadiazol **415**. La aminación reductora de **415** con el aldehído **92** proporcionó la amina **4233**.

Esquema 40



Síntesis de la hidroxiamidina 414

A una solución de BOC-aminoacetonitrilo (6,0 g, 38 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió hidroxilamina ac. a 50% (4,5 ml, 77 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó de nuevo, produciendo la hidroxiamidina **414** (7 g; 96%). RMN ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 5,43-5,39 (m 1H), 5,12-5,03 (m, 3H), 3,75 (d, J = 5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Síntesis del isoxadiazol 415

A una solución de **414** (2,8 g, 14,7 mmol) en CH_2Cl_2 (45 ml) se le añadió Et_3N (4,1 ml, 29,5 mmol), ácido fórmico (0,72 ml, 19,2 mmol), EDCI (4,24 g, 22 mmol) y DMAP (89 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se evaporó a aprox. 15 ml, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con ácido cítrico 1 M (20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo en bruto se disolvió en piridina (11 ml) y se agitó a 105 °C durante 4,5 h, se vertió en ácido cítrico 1 M-hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó y se diluyó con éter (3 ml). La solución se filtró y el sólido se lavó con éter (2 x 5 ml) y se secó a alto vacío para producir **415** (855 mg; 83%). RMN ^1H , (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,6 (s, 1H), 8,77 (s a, 3H), 4,09 (m, 2H).

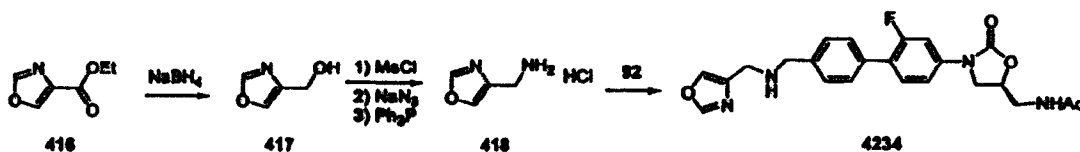
Síntesis de la amina 4233

La amina **4233** se sintetizó a partir de **415** y el aldehído **92** usando las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 53 para la síntesis de amina **401** a partir del aldehído **92**. CLEM (IEN) m/z 441 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 64 - Síntesis de la amina 4234

El Esquema 41 representa la síntesis de la amina **4234**. El éster conocido **416** (*Liebigs Annalen der Chemie* 1979, 1370) se redujo en el alcohol **417** que se manipuló para dar la sal de amina **418** mediante procedimientos químicos convencionales. La aminación reductora de **418** con el aldehído **19** produjo la amina **4234**.

Esquema 41



Síntesis del alcohol 417

A una solución del oxazol **416** (500 mg, 4,4 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió borohidruro sódico (NaBH_4 , 540 mg, 17,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió NaBH_4 (540 mg, 17,5 mmol). Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de NaBH_4 (270 mg, 9,0 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se inactivó con Na_2CO_3 a 5% (2 ml) y se evaporó. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con éter, para producir **417** en forma de un aceite transparente (300 mg; 86%). RMN ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,57 (s, 2 H).

Síntesis del hidrocloreuro de amina 418

El alcohol **417** se convirtió en la sal de amina **418**, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para preparar la amina **54** a partir del alcohol **51**. El material en bruto se recogió con HCl en dioxano y después se trituró con éter para aislar la sal como se ha descrito anteriormente para la sal de amina **415**.

Síntesis de la amina 4234

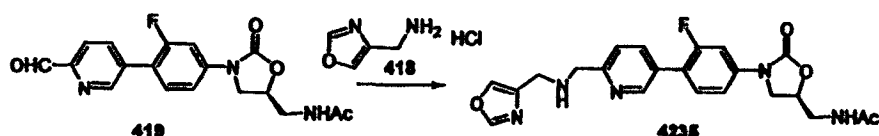
Esta amina se sintetizó a partir de **418** y el aldehído **92** usando las mismas condiciones descritas anteriormente para

la síntesis de la amina **401** a partir del aldehído **92**. CLEM (IEN) m/z 439 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 65 - Síntesis de la Amina 4235

El Esquema 42 representa la síntesis de la amina **4235** a partir del aldehído **419** y la sal de amina **418**.

Esquema 42



5 Síntesis del aldehído 419

El aldehído **419** se sintetizó a partir del 5-bromo-piridin-2-carboxaldehído y el éster boronato **81** como se ha descrito anteriormente para la síntesis de la amida **4223**.

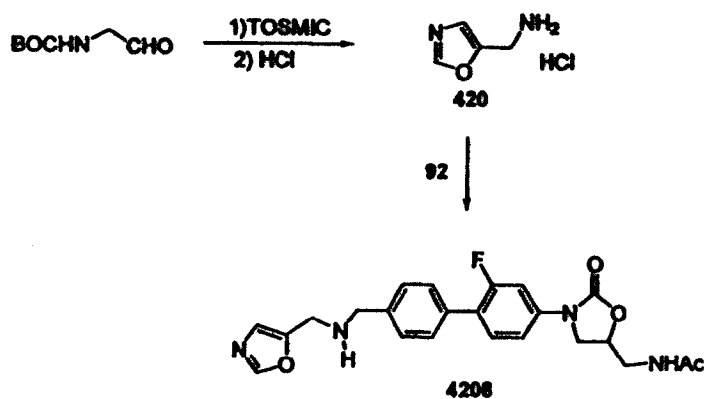
Síntesis de la amina 4235

- 10 La amina **4235** se sintetizó a partir del aldehído **419** y la sal de amina **418** usando las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 53 para la síntesis de la amina **401** a partir del aldehído **92**. CLEM (IEN) m/z 440 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 66 - Síntesis del Compuesto 4208

El Esquema 43 representa la síntesis del compuesto **4208**.

Esquema 43



- 15 A una solución de *N*-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (4,0 g, 25,1 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió K₂CO₃ (10,4 g, 75,4 mmol), seguido de isocianuro de tosilmetilo (TOSMIC, 4,91 g, 25,1 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 1 h y después se evaporó. El residuo se vertió en hielo-agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x 20 ml) y salmuera (1x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexanos/acetato de etilo, para producir un aceite de color amarillo pálido que se disolvió directamente en HCl 4 M en dioxano (15 ml), se agitó durante 45 min y se evaporó. El residuo se cristalizó con éter (10 ml) y se filtró, produciendo la amina **420** (1,50 g, 42%). RMN ¹H, (300 MHz, d-DMSO δ 8,73 (s a, 3H), 8,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H).
- 20

El compuesto **4208** se sintetizó a partir de la amina **420** y el aldehído **92**, usando las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 53 para la síntesis de la amina **401** a partir del aldehído **92**. CLEM (IEN): 439,1 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 67 - Síntesis del Compuesto 4136

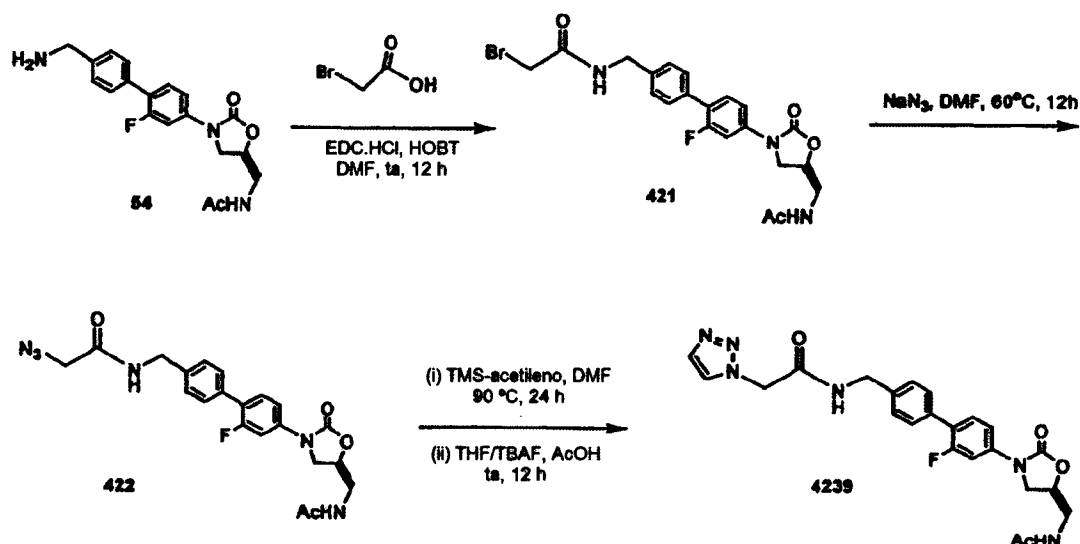
- 25 Una solución de la amina **54** (0,070 g, 0,20 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con trietilamina (0,055 ml, 0,40 mmol) y cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (0,059 mg, 0,22 mmol) y se agitó a 23 °C durante 3,5 h. Se añadió más cantidad de cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (0,081 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,087 ml, 0,63 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). El secado sobre Na₂SO₄ y la

evaporación del disolvente produjeron el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 2,5-5% en 1:1 de cloruro de metileno/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **4136** (0,082 g, 0,14 mmol, 70%). EM (IEN): 617 (M + Na)⁺.

Ejemplo 68 - Síntesis del Compuesto 4239

- 5 El Esquema 44 representa la síntesis del compuesto **4208**.

Esquema 44



Síntesis de la azida 422

- 10 A una solución de ácido bromoacético (1,0 g, 2,8 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,44 g, 3,4 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC.HCl, 0,66 g, 3,4 mmol) y la amina **54** (0,45 g, 3,2 mmol) en una sucesión rápida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se suspendió en agua (aproximadamente 40 ml). La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua, éter dietílico (aproximadamente 50 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto **421** analíticamente puro, en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo.
- 15 El compuesto **421** se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió NaN₃ (0,55 g, 8,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se suspendió en agua (aproximadamente 40 ml), se filtró y el residuo se lavó con agua, éter dietílico (aproximadamente 50 ml) y se secó al vacío para dar la azida **422** analíticamente pura, en forma de un sólido de color blanco (0,97 g, 69,3%). CLEM (IEN): 441 (M + H)⁺.

20 Síntesis del triazol 4239

- 25 La azida **422** (0,25 g, 0,57 mmol) y TMS-acetileno (0,28 g, 2,84 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 24h en una atmósfera de argón. El disolvente se retiró por evaporación, dejando un residuo sólido. El residuo se suspendió en agua, se filtró y se secó al vacío. A la solución de este residuo en THF (5 ml) se le añadieron TBAF 1 M en THF (1,14 ml) y ácido acético (0,04 ml, 0,57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, tiempo después del cual el análisis por TLC mostró un consumo completo del material de partida. El disolvente se retiró por evaporación y el producto en bruto se suspendió en éter dietílico (aproximadamente 40 ml). La suspensión se filtró y el residuo se lavó en sucesión con CH₂Cl₂ (aproximadamente 50 ml), CH₃CN a 10% en éter dietílico (aproximadamente 50 ml), éter dietílico (aproximadamente 20 ml). El residuo se secó al aire para dar el triazol **4239** analíticamente puro, en forma de un sólido de color blanco (0,238 g, 89,6%).
- 30 CLEM (IEN): 467,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 69 - Síntesis del Compuesto 4252

Una solución del 5-[4-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil]-piridin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico **106** (220 mg, 0,5 mmol) en DMF (4,0 ml) se trató con C-isoxazol-4-il-metilamina (68 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 6 horas.

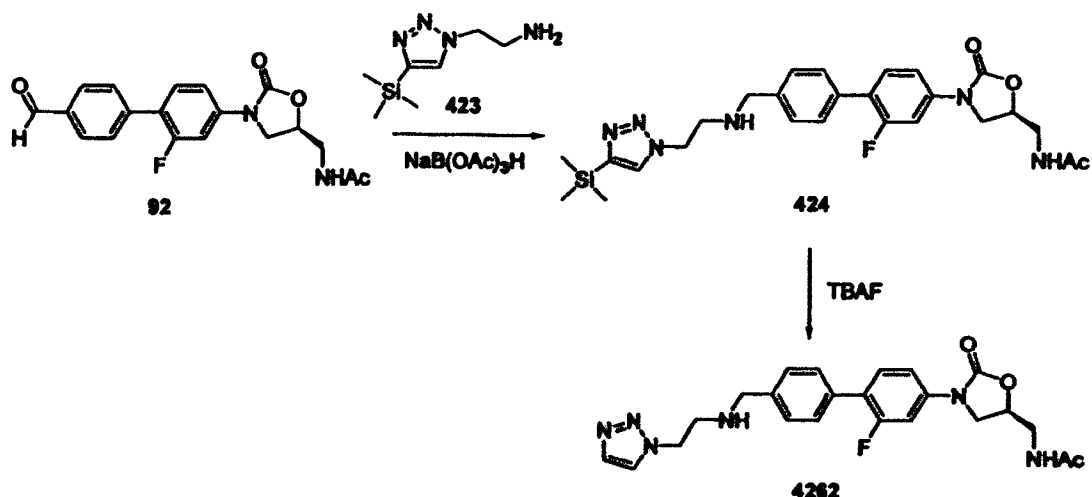
Cuando los análisis por TLC y EM mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna (elusión de gradiente de MeOH a 0-5%/CH₂Cl₂) para proporcionar la N-{3-[3-Fluoro-4-(6-[[isoxazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-piridin-3-il]-fenil}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida deseada **4252** (22 mg, 10%) en forma de sólidos de color blanquecino. CLEM (EI): 440 (M⁺ + H).

5

Ejemplo 70 - Síntesis del Compuesto 4262

EL Esquema 45 representa la síntesis del compuesto **4262**.

Esquema 45



A una solución de 0,060 g (0,17 mmol) del aldehído **92** y 0,056 g (0,25 mmol) de la sal HCl de la amina **423** en 3 ml de DMF se le añadieron 0,071 g (0,34 mmol) de NaB(OAc)₃H. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La DMF se retiró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 0,041 g del compuesto **424**. EM (M+1): 525.

10

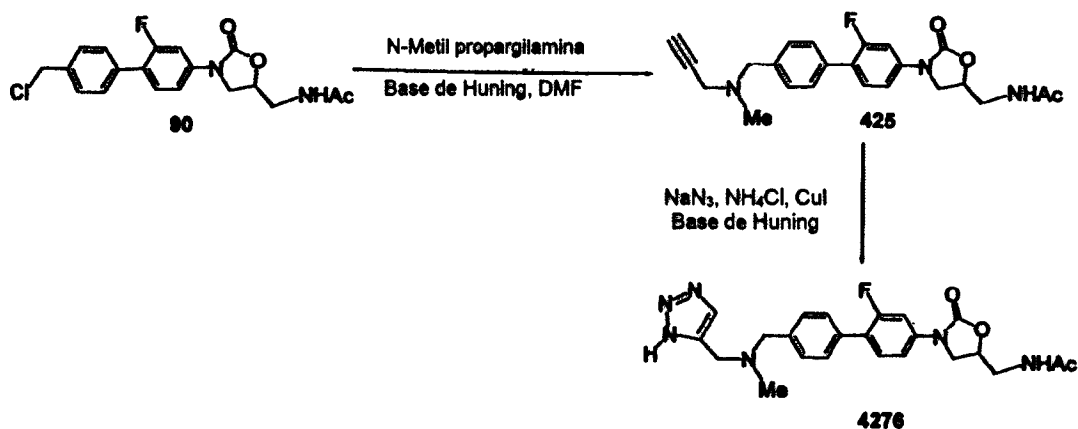
A una solución de 0,012 g (0,023 mmol) de **424** y 0,03 ml (0,027 mmol) de TBAF (1 M en THF) en 4 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron unas gotas de ácido acético y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Los disolventes de reacción se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 0,008 g del compuesto **4262**. EM (M+1): 489.

15

Ejemplo 71 - Síntesis del Triazol 4276

EL Esquema 46 representa la síntesis del triazol **4276**.

Esquema 46



Síntesis del Alquino 425

A una solución del cloruro **90** (2 g, 5,3 mmol) y base de Hunig (diisopropiletilamina, 1,7 ml, 10 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió una solución de N-metil propargilamina (0,55 g mg, 8,0 mmol) en DMF (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la DMF se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 2,05 g del alquino **425** con un rendimiento de 95%. EM (IEN): 410,1 (100%) (M + Na)⁺.

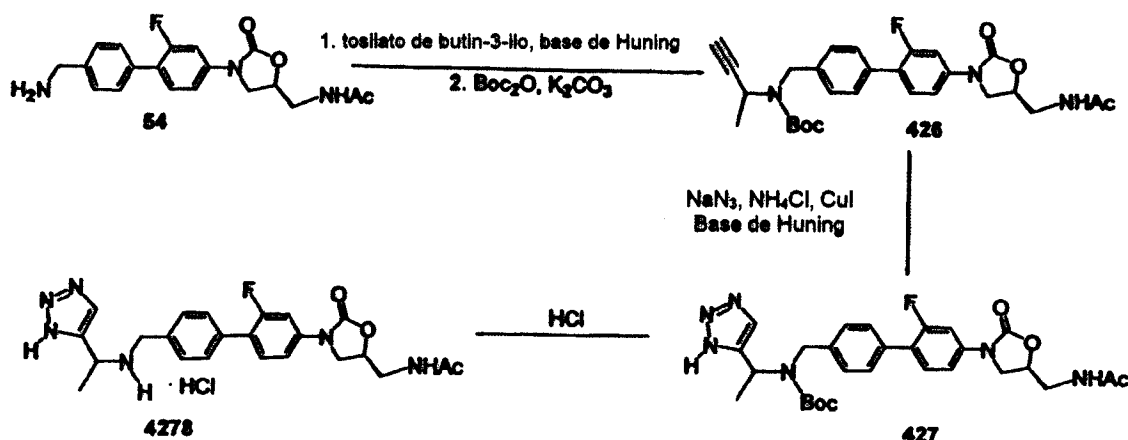
Síntesis del compuesto **4276**

Una mezcla del alquino **425** (1,8 g, 4,4 mmol), azida sódica (0,43 g, 6,6 mmol), cloruro de amonio (0,35 g, 6,6 mmol), yoduro de cobre (I) (84 mg, 0,44 mmol) y base de Hunig (3,5 ml, 20 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 48 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml), CH₂Cl₂ (50 ml), hidróxido de amonio conc. (20 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 1,75 mg del triazol **4276** con un rendimiento de 88%. EM (IEN): 453,1 (100%) (M+H)⁺, 475,2 (M + Na)⁺.

Ejemplo 72 - Síntesis del Triazol **4278**

El Esquema 47 representa la síntesis del triazol **4278**.

Esquema 47



Síntesis del alquino **426**

Una mezcla de la amina **54** (422 mg, 1,18 mmol), tosilato de butin-3-ilo (265 mg, 1,18 mmol), base de Hunig (diisopropiletilamina, 0,2 ml, 1,15 mmol) y yoduro potásico (17 mg, 0,1 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 70 °C durante 15 h. La DMF se retiró al vacío. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (2 ml), K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) y después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (218 mg, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y el THF se retiró al vacío. Se añadieron 40 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 210 mg del alquino **426** con un rendimiento de 22%. EM (IEN): 410,1, 532,1 (M + Na)⁺, 573,1 (100%).

Síntesis del triazol **427**

Una mezcla del alquino **426** (150 mg, 0,29 mmol), azida sódica (29 mg, 0,44 mmol), cloruro de amonio (24 mg, 0,44 mmol), yoduro de cobre (I) (56 mg, 0,29 mmol) y base de Hunig (0,26 ml, 1,5 mmol) en DMF (3 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 24 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y una solución conc. de hidróxido de amonio. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 155 mg del triazol **427** con un rendimiento de 95%. EM (IEN): 453,1 (100%), 575,1 (M + Na)⁺.

Síntesis del compuesto **4278**

A una solución del triazol **427** (155 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y MeOH (1 ml) se le añadieron 2 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la reacción se concentró y se lavó con EtOAc/MeOH para dar 130 mg del compuesto **4278** con un rendimiento de 95%. EM (IEN):

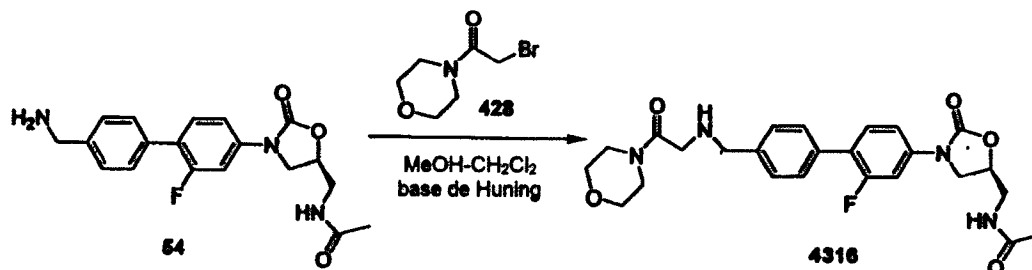
453,1,1(100%) (M+H)⁺.

Ejemplo 73 - Síntesis de los Compuestos 4316 y 4314

Síntesis de la morfolina 4316

El Esquema 48 representa la síntesis de la morfolina 4316.

Esquema 48

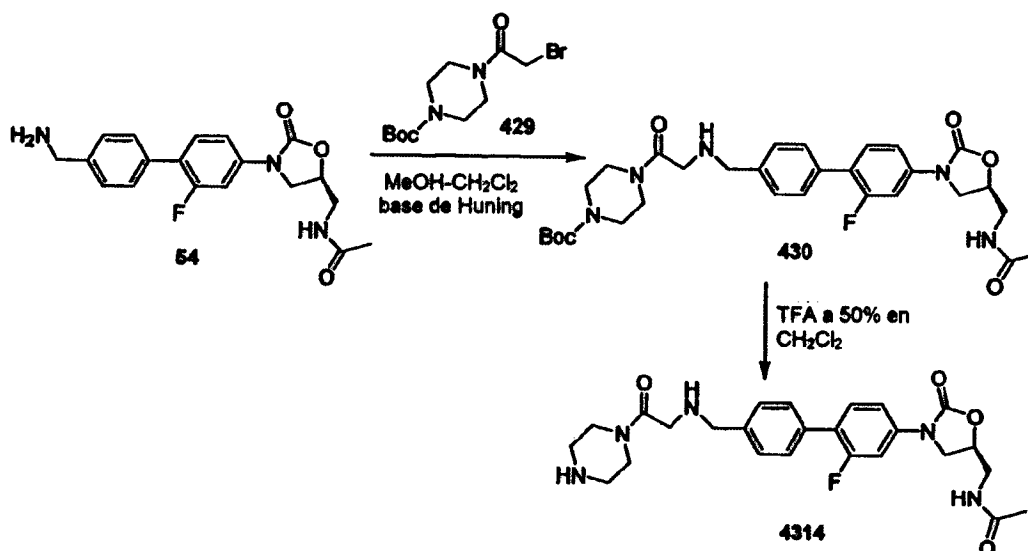


EL bromuro conocido 428 se sintetizó a partir de morfolina y bromuro de bromoacetilo como se describe en la bibliografía (Thompson, W. J. et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 1685). A una solución de la amina 54 (86 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de alcohol metílico (2 ml), cloruro de metileno (2 ml) y base de Hunig (2 ml) se le añadió el bromuro 428 (32 mg, 0,23 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 18 h. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (14:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH:NH₄OH) para producir 66 mg del compuesto 4316. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,22 (m, 7H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,06 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,55-3,46 (m, 8H), 3,39-3,36 (m, 3H), 3,34-3,30 (m, 2H), 1,86 (s, 3H). CLEM (IEN) *m/e* 485 (M+H)⁺.

Síntesis de la piperazina 4314

El Esquema 49 representa la síntesis de la piperazina 4314.

Esquema 49



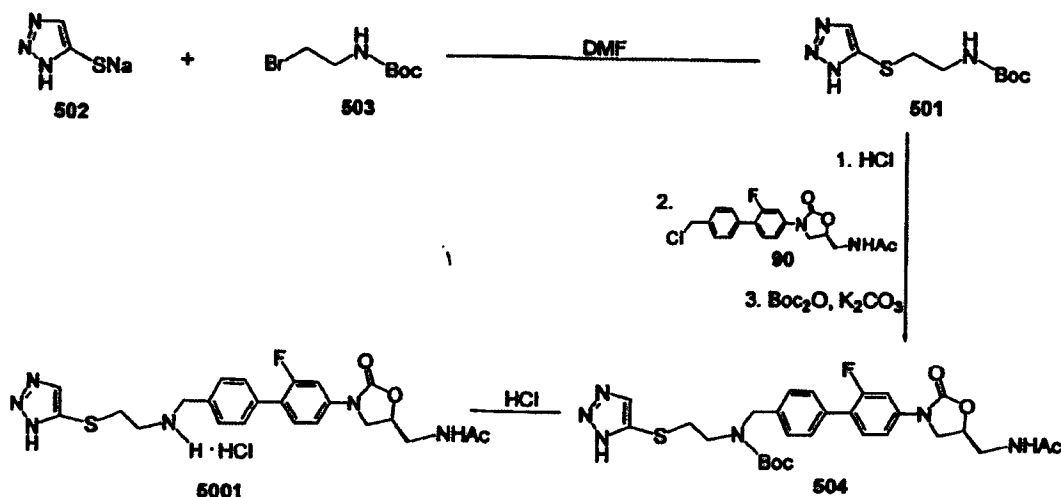
El bromuro 429 se sintetizó a partir de 1-piperazin carboxilato de terc-butilo y bromuro de bromoacetilo, siguiendo procedimientos de la bibliografía (Thompson, W. J. et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 1685). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 2H), 3,61-3,41 (m, 8H), 1,46 (s, 9H). El Compuesto 430 se sintetizó a partir de la amina 54 y el bromuro 429 usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el compuesto 4316. CLEM (IEN) *m/e* 584 (M+H)⁺. Una solución de 430 (50 mg, 0,085 mmol) en CH₂Cl₂-CF₃COOH (1:1, 4 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto, después de la purificación, (7:1:0,05 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) proporcionó 35 mg del compuesto 4314. ¹RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,51-7,23 (m, 7H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,07 (t, J

= 9 Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 6H), 3,24 (s, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 1,87 (s, 3H). CLEM (IEN) m/e 484 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 74 - Síntesis del Triazol 5001

El Esquema 50 representa la síntesis del triazol 5001.

Esquema 50



Síntesis del triazol 501

Una mezcla de la sal sódica de 1H-1,2,3-triazol-5-tiol **502** (246 mg, 2 mmol) y el bromuro de 2-(Boc-amino)etilo **503** (448 mg, 2 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 50 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 458 mg del triazol **501**, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 94%. EM (IEN): 267,0 (100%) ($M + Na$)⁺.

Síntesis del triazol 504

A una solución del triazol **501** (458 mg, 1,88 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 4 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (7 ml) y después se añadieron el cloruro **90** (377 mg, 1 mmol) y base de Hunig (diisopropiletilamina, 0,8 ml, 4,6 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se disolvió en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (2 ml). Después, se añadieron K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (545 mg, 2,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El THF se retiró al vacío, se añadieron 50 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,1 de $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 \cdot H_2O$) para proporcionar 192 mg del triazol **504** con un rendimiento de 33%. EM (IEN): 485,1 (100%), 607,2 ($M + Na$)⁺.

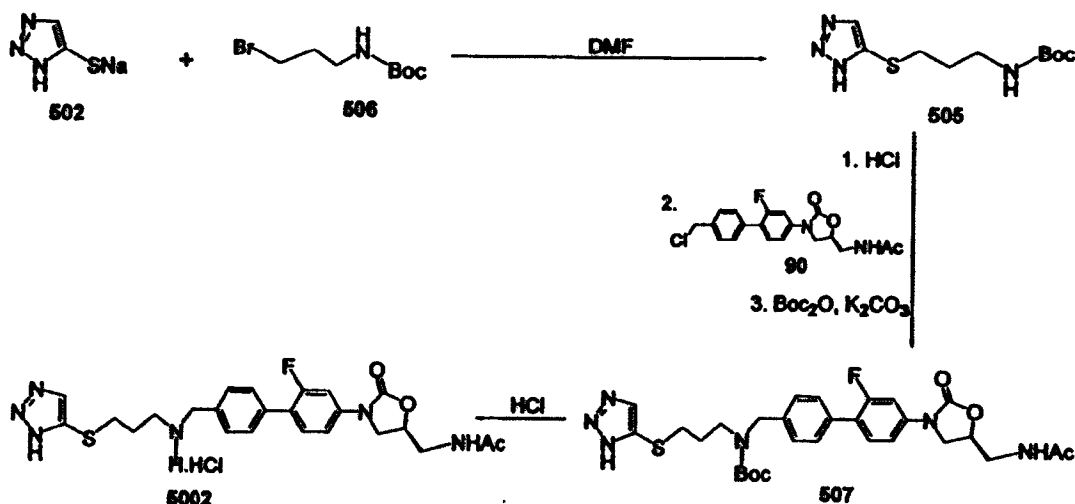
Síntesis del compuesto 5001

A una solución del triazol **504** (192 mg, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 4 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la reacción se concentró y se lavó con EtOAc/MeOH para dar 150 mg del triazol **5001** con un rendimiento de 94%. EM (IEN): 485,1(100%) ($M+H$)⁺, 507,2 ($M + Na$)⁺.

Ejemplo 75 - Síntesis del Triazol 5002

El Esquema 51 representa la síntesis del triazol **5002**.

Esquema 51



Síntesis del triazol 505

Una mezcla de la sal sódica de 1H-1,2,3-triazol-5-tiol **502** (246 mg, 2 mmol) y el bromuro de 2-(BOC-amino)propilo **506** (476 mg, 2 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 50 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 508 mg del triazol **505** en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 98%. EM (IEN): 281,1 (100%, (M + Na)⁺).

Síntesis del triazol 507

A una solución del triazol **505** (365 mg, 1,36 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 4 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y después se añadieron el cloruro **90** (377 mg, 1 mmol) y base de Hunig (diisopropiletilamina, 0,52 ml, 3 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 10 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 230 mg del triazol **5002** en bruto (90% puro, EM (IEN): 499,1 (100%) (M+H)⁺).

La base libre de **5002** se disolvió en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (2 ml) y después se añadieron K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (207 mg, 0,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El THF se retiró al vacío. Se añadieron 50 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,05 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 220 mg del triazol **507** con un rendimiento de 37%. EM (IEN): 499,3 (100%), 621,1 (M + Na)⁺.

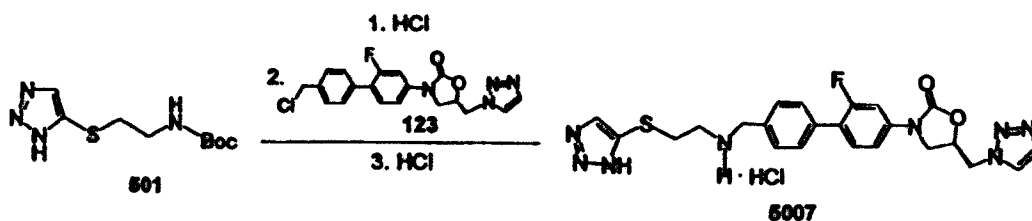
Síntesis del compuesto 5002

A una solución de **507** (98 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y MeOH (1 ml) se le añadieron 2 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la reacción se concentró y se lavó con EtOAc/MeOH para dar 78 mg del compuesto **5002** con un rendimiento de 95%. EM (IEN): 499,1(100%, (M+H)⁺).

Ejemplo 76 - Síntesis del Triazol 5007

Esquema 52 representa la síntesis del triazol **5007**.

Esquema 52



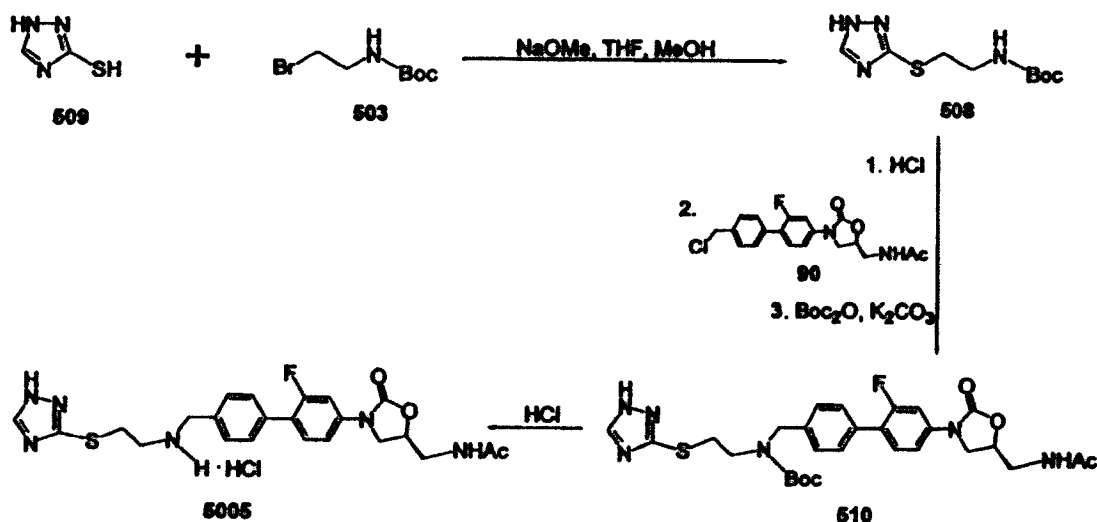
- A una solución del triazol **501** (488 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 4 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y después se añadieron el cloruro **123** (541 mg, 1,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 18 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,15 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 250 mg del compuesto **5007** con un rendimiento de 36%. EM (IEN): 495,0 (100%) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- La base libre del compuesto **5007** se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadieron 2 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se concentró, se lavó con EtOAc/MeOH para dar 260 mg de la sal HCl del compuesto **5007** con un rendimiento de 97%. EM (IEN): 495,1 (100%) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 77 - Síntesis del Triazol **5005**

El Esquema 53 representa la síntesis del triazol **5005**.

Esquema 53



Síntesis del triazol **508**

- A una solución del 1H-1,2,4-triazol-3-tiol **509** (202 mg, 2 mmol) y el bromuro de 2-(BOC-amino)etilo **503** (448 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió una solución de NaOMe en MeOH (25% en peso, 432 mg, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron 50 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 464 mg del triazol **508** en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 95%. EM (IEN): 266,8 (100%) ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Síntesis del triazol **510**

- A una solución del triazol **508** (366 mg, 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 4 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y después se añadieron el cloruro **90** (377 mg, 1 mmol) y base de Hunig (diisopropiletilamina, 0,7 ml, 4 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 12 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,15 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 250 mg del compuesto **5005** en bruto (85% puro, EM (IEN): 485,1 (100%) ($\text{M}+\text{H}$)⁺).

- El **5005** en bruto se disolvió en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (2 ml), y después se añadieron K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (218 mg, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El THF se retiró al vacío. Se añadieron 50 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 150 mg de **510** con un rendimiento de 26%. EM (IEN): 485,1 (100%), 607,1 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Síntesis del compuesto **5005**

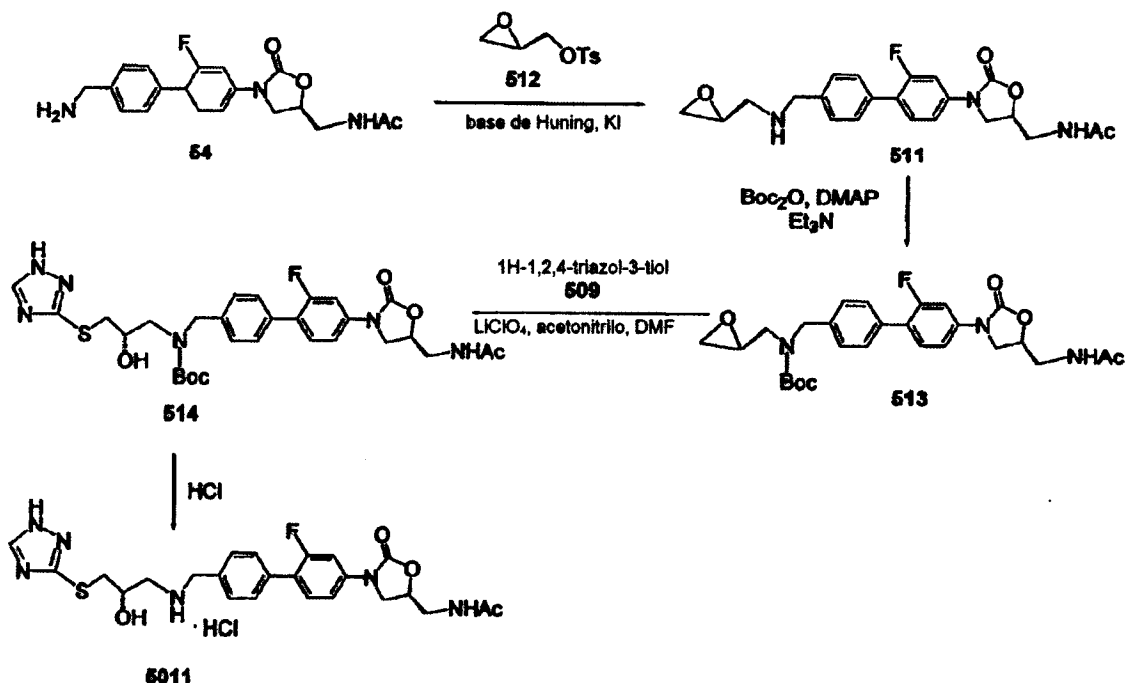
- A una solución del triazol **510** (150 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 2 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la reacción se

concentró y se lavó con EtOAc/MeOH para dar 120 mg del compuesto **5005** con un rendimiento de 89%. EM (IEN): 485,1 (100%, (M+H)⁺, 507,0 (M + Na)⁺.

Ejemplo 78 - Síntesis de 5011

El Esquema 54 representa la síntesis del triazol **5011**.

Esquema 54



5

Síntesis del compuesto 511

Una mezcla de la amina **54** (714 mg, 2 mmol), el tosilato de 2R(-)-glicidilo **512** (456 mg, 2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,5 mmol) y yoduro potásico (33 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc. La solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (10:1:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 350 mg del compuesto **511** con un rendimiento de 42%. EM (IEN): 414,1 (100%), 436,0 (M + Na)⁺.

10

Síntesis del compuesto 513

A una solución del compuesto **511** (160 mg, 0,39 mmol) en THF (10 ml) y DMF (1 ml) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (138 mg, 0,63 mmol), trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el THF se retiró al vacío. Se añadieron 40 ml de EtOAc y la solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 138 mg del compuesto **513** con un rendimiento de 70%. EM (IEN): 514,1 (100%) (M+H)⁺, 536,1 (M + Na)⁺.

15

Síntesis del compuesto 514

A una solución del compuesto **513** (120 mg, 0,23 mmol) y LiClO₄ (27 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió el 1H-1,2,4-triazol-3-ol **509** (24 mg, 0,23 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 días y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (15:1:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 75 mg del compuesto **514** con un rendimiento de 53%. EM (IEN): 515,1 (100%), 615,1 (M+H)⁺.

25

Síntesis del compuesto 5011

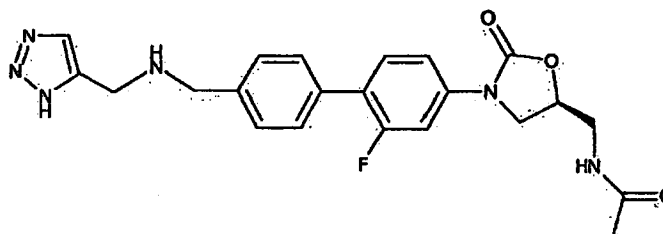
A una solución del compuesto **514** (75 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió 1 ml de una solución de HCl (4,0 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se concentró y se lavó con EtOAc/MeOH para dar 62 mg de **5011** con un rendimiento de 94%. EM (IEN): 515,1 (100%) (M+H)⁺.

30

Por lo tanto, las realizaciones anteriores deben considerarse a todos los respectos ilustrativas en lugar de limitantes de la invención descrita en la presente memoria. El alcance de la invención se indica por tanto mediante las reivindicaciones anexas, en lugar de la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un tautómero.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptables es una sal de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el ácido orgánico o inorgánico no tóxico se selecciona entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexilresorcinico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el ácido es clorhídrico.
6. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento de una infección microbiana en un mamífero.
- 20 8. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la infección microbiana se selecciona del grupo que consiste en:
una infección cutánea, neumonía nosocomial, neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección de la derivación auriculoventricular, una infección del acceso vascular, meningitis, profilaxis quirúrgica, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina una infección por Enterococci resistente a vancomicina, una infección por un organismo resistente a linezolid y tuberculosis.
- 25 9. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto se formula para uso oral.
10. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto se formula para uso parenteral.
- 30 11. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto se formula para uso tópico.
- 12.- Un dispositivo médico que contiene uno o más compuestos o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35 13. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el dispositivo es un stent.