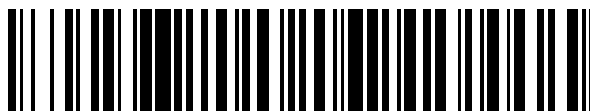


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 183**

51 Int. Cl.:

A61K 31/422 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2007** **E 07734494 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015** **EP 2018792**

54 Título: **Piperidinofeniloxazolidinonas sustituidas**

30 Prioridad:

09.05.2006 IN MU07192006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.01.2016

73 Titular/es:

WOCKHARDT LIMITED (16.7%)
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana
Aurangabad 431210, IN;
PATEL, MAHESH VITHALBHAI (16.7%);
PHANSALKAR, MAHESH (16.7%);
PATIL, VIJAYKUMAR JAGDISHWAR (16.7%);
SINDKHEDKAR, MILIND DATTATRAYA (16.7%) y
DESHPANDE, PRASAD KESHAV (16.7%)

72 Inventor/es:

PATEL, MAHESH VITHALBHAI;
PHANSALKAR, MAHESH;
PATIL, VIJAYKUMAR JAGDISHWAR;
SINDKHEDKAR, MILIND DATTATRAYA y
DESHPANDE, PRASAD KESHAV

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 183 T3

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

PIPERIDINOFENILOXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a determinadas piperidinofeniloxazolidinonas sustituidas. Específicamente, la invención se refiere a piperidinofeniloxazolidinonas disustituidas de manera geminal que tienen actividad antimicrobiana con perfil farmacocinético mejorado. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención y al tratamiento o la prevención de infecciones microbianas usando los compuestos de la presente invención.

Antecedentes de la invención

Las oxazolidinonas representan una clase química novedosa de agentes antimicrobianos sintéticos. La linezolida representa el primer miembro de esta clase en usarse clínicamente. Las oxazolidinonas presentan actividad contra importantes patógenos veterinarios y humanos Gram positivos incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a antibióticos β -lactámicos (PRSP). Las oxazolidinonas también muestran actividad contra bacterias aerobias Gram negativas, bacterias anaerobias Gram positivas y Gram negativas. (Diekema D J *et al.*, Lancet 2001; 358: 1975-82).

También han surgido limitaciones de las oxazolidinonas. Son inactivas contra enterobacterias (Zhanel, GG *et al.*, Canadian Journal of Infectious Diseases, 2001, 12:379-390). Además, su potencia para patógenos respiratorios atípicos tales como *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y especies de *Chlamydia* está en un intervalo límite que podría dar como resultado eficacia clínica no aceptable para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (Diekema D.J. *et al.* Lancet 2001; 358:1975-82).

Otras limitaciones, que han aparecido a través de los estudios de desarrollo clínico y el uso de linezolida y sus posibles sucesores en el desarrollo, son que esta clase compuestos tienen propensión a inducir mielosupresión con trombocitopenia consiguiente (Kuter D J *et al.*, Pharmacotherapy, 2001: 21: 1010-1030).

La inhibición de monoaminoxidasa por oxazolidinonas ha dado lugar al uso clínico de los miembros de esta clase con el uso simultáneo de agentes adrenérgicos o serotoninérgicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Ament P W *et al.*, Am Fam Physician 2002, 65: 663-70). Además, debido a su corta semivida, la linezolida tiene un régimen de dosificación de dos veces al día.

Hay varias referencias que dan a conocer la actividad antibacteriana de las oxazolidinonas. Por ejemplo, la publicación internacional (PCT) WO 95/25106 da a conocer piperidinofeniloxazolidinonas sustituidas. La publicación internacional (PCT) WO 96/13502 da a conocer feniloxazolidinonas que tienen un resto azetidino o pirrolidino multisustituido. La solicitud de patente estadounidense 04/0063954, las publicaciones internacionales (PCT) WO 04/007489 y WO 2004/007488 dan a conocer piperidinilfeniloxazolidinonas para uso antimicrobiano. También se describen agentes antibacterianos de pirrodinil/piperidinilfeniloxazolidinona en Kim H Y *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., (2003), 13:2227-2230. La publicación internacional (PCT) WO 96/35691 da a conocer derivados de diazinil y carbazinoxazolidinona espirocíclicos y bicíclicos en los que uno de los heteroátomos en el anillo es nitrógeno. Se dan a conocer derivados de diazepenofeniloxazolidinona en la publicación internacional (PCT) WO 99/24428. La publicación internacional (PCT) WO 02/06278 da a conocer derivados de aminopiperidinofeniloxazolidinona sustituida.

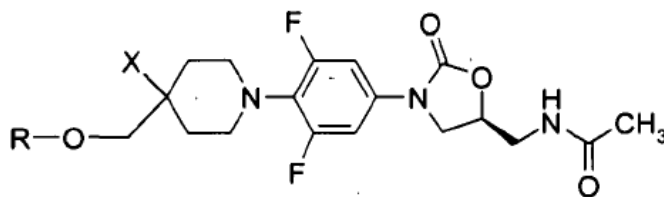
Las publicaciones internacionales (PCT) WO 04/007488 y WO 04/007489 dan a conocer una serie novedosa de oxazolidinonas, que muestran potencia aumentada, que tienen actividad bactericida, en contraposición a la actividad bacteriostática descrita anteriormente de linezolida y oxazolidinonas descritas en la bibliografía. Se muestra que presentan una actividad bactericida poco común no sólo contra cepas sensibles a linezolida sino también por primera vez contra cepas resistentes a linezolida, indicando por tanto una unión diferencial en sitio(s) convencional(es) de la ribonucleoproteína y/o direccionamiento a múltiples de tales sitios receptores. La publicación internacional (PCT) WO 05/054234 da a conocer derivados de piperidinfeniloxazolidinonas disustituidas de manera geminal que tienen eficacia *in vivo* mejorada.

La patente estadounidense 2005/143421 describe compuestos de piperidinofeniloxazolidinona sustituida usados para tratar infecciones bacterianas.

Los compuestos de la presente invención tienen un perfil farmacocinético terapéuticamente favorable mejorado adecuado para el desarrollo de una dosificación de una vez al día de oxazolidinona. Los compuestos de la invención establecen por tanto su capacidad para proporcionar protección *in vivo* a animales y ser útiles clínicamente.

Sumario de la invención

En un aspecto se proporciona un compuesto de piperidinofeniloxazolidinona sustituida de fórmula-I:



Fórmula I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres, polimorfos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables, en la que

X es OH y

R es CH₃.

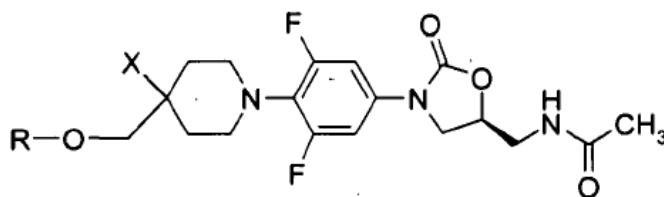
En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos junto con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables que pueden ser útiles para tratar o prevenir infecciones microbianas.

También se describen los enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto así como metabolitos que tienen el mismo tipo de actividad, así como composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto y metabolitos, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y excipientes opcionalmente incluidos.

Otros aspectos se expondrán en la descripción que sigue, y en parte resultarán evidentes a partir de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la invención.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



Fórmula I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres, polimorfos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables, en la que

X es OH, y

R es CH₃.

Un compuesto específico de la invención es:

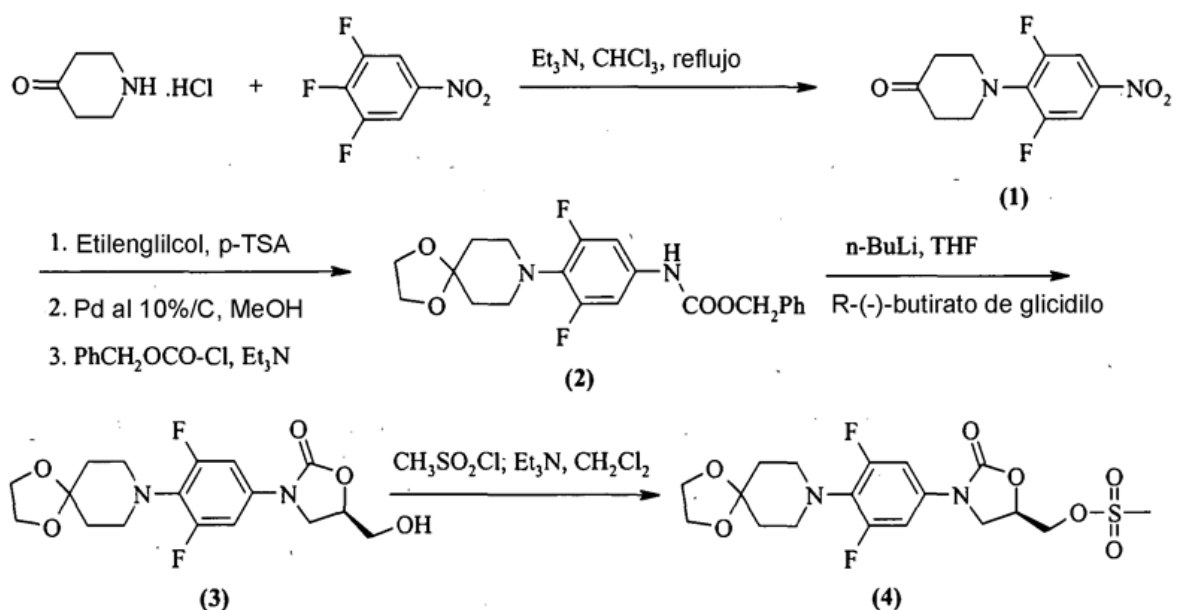
(5S)-N-{3-[3,5-difluoro-4-(4-hidroxi-(4-metoximetil)-piperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida.

Los compuestos de la invención han mostrado una ventaja farmacocinética significativamente mejor adecuada para una dosificación una vez al día. Por ejemplo, el compuesto (5S)-N-{3-[3,5-difluoro-4-(4-hidroxi-(4-metoximetil)-piperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida de la invención muestra concentraciones séricas significativamente superiores por encima del valor de CIM hasta 24 h tras la dosificación, en el estudio farmacocinético en perros. Por tanto, indica la posibilidad de administración una vez al día de los compuestos de la invención.

En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I. Los materiales de partida pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica incluyendo los descritos en la patente estadounidense n.º 5.668.286; las publicaciones estadounidenses n.ºs 2004/0063954 y 2005/0143421 o mediante procedimientos que conocería bien un experto habitual en la técnica de química orgánica de síntesis.

Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: DCM para diclorometano, DMAP para 4-dimetilaminopiridina, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo, TEA para trietilamina, THF para tetrahidrofurano, Ac₂O para anhídrido acético, PPTS para para-toluenosulfonato de piridinio, PTSA para ácido para-toluenosulfónico, LDA para diisopropilamina de litio, DMAc para dimetilacetamida.

El compuesto 4, que es el material de partida para la preparación de compuestos de fórmula I, puede prepararse mediante la secuencia de reacciones mostrada generalmente en el esquema 1.



Esquema 1

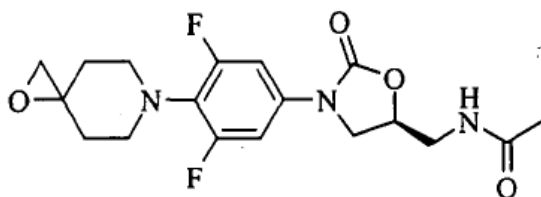
Tal como se muestra en el esquema 1, puede condensarse clorhidrato de 4-piperidona con 3,4,5-trifluoronitrobenceno en presencia de una base tal como trietilamina para dar el compuesto (1). El compuesto (1) puede tratarse con etilenglicol para proteger el grupo carbonilo. El grupo nitro en este compuesto puede reducirse con una cantidad catalítica de Pd al 10%/C en presencia de formiato de amonio o hierro en presencia de cloruro de amonio para obtener el compuesto de amino correspondiente. El compuesto de amino puede tratarse adicionalmente con cloroforniato de bencilo para dar el compuesto (2). El compuesto (2) puede tratarse con R-(-)-butirato de glicidilo en presencia de una base tal como n-butil-litio, diisopropilamina de litio, hexametildisilazano de litio para dar el compuesto (3). El compuesto (3) puede tratarse con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina para dar el compuesto (4).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir del compuesto (4) usando las siguientes etapas:

a) convertir el compuesto (4) en compuesto de fórmula II;

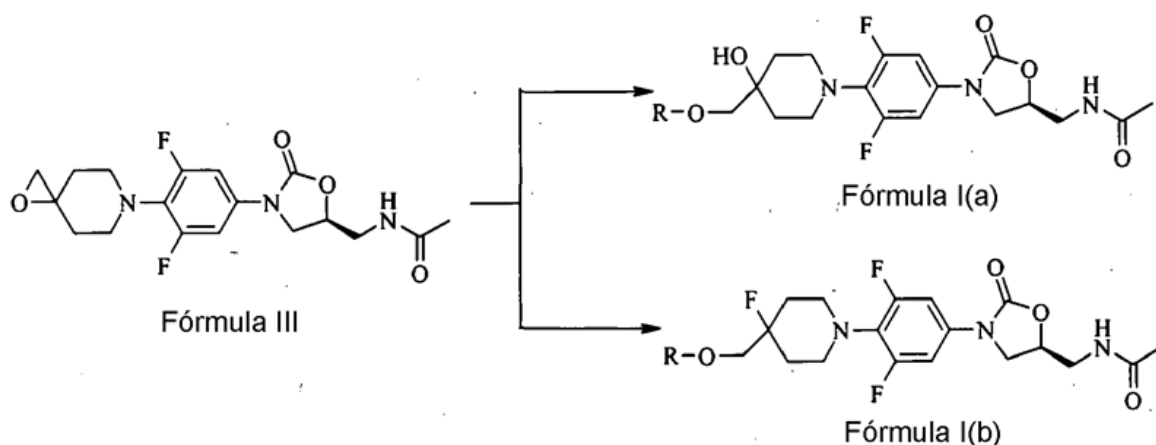


b) convertir el carbonilo del compuesto de fórmula II en un epóxido para formar un compuesto de fórmula III usando un reactivo adecuado; y



Fórmula III

- 5 c) abrir el epóxido del compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I(a) o fórmula I(b).



El compuesto de fórmula I(a) puede convertirse en el compuesto de fórmula I(b) usando un reactivo de fluoración.

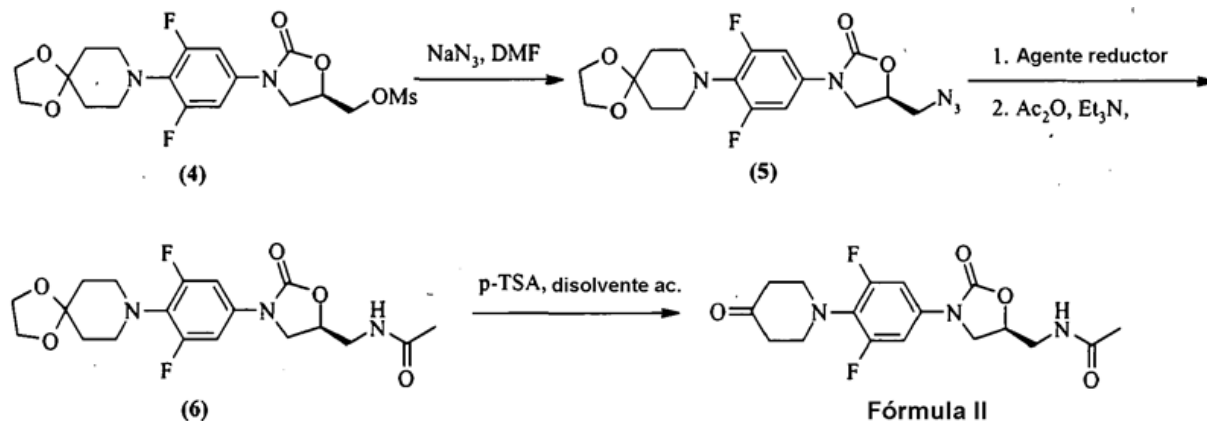
El compuesto (4) puede convertirse en los compuestos de la invención de fórmula II mediante las secuencias de reacciones mostradas generalmente en el esquema 2 y el esquema 3. La síntesis implica transformaciones en C-5 del resto oxazolidinona y en el C-4 del resto piperidina. La secuencia de transformación puede llevarse a cabo en cualquier orden adecuado tal como conocerá un experto en la técnica de química orgánica. En general, las etapas pueden comprender:

a) hidrolizar el grupo cetal para convertirlo en un grupo carbonilo;

b) convertir el grupo mesilato en azida;

c) reducir la azida a amina;

d) acetilar la amina para formar acetamida.

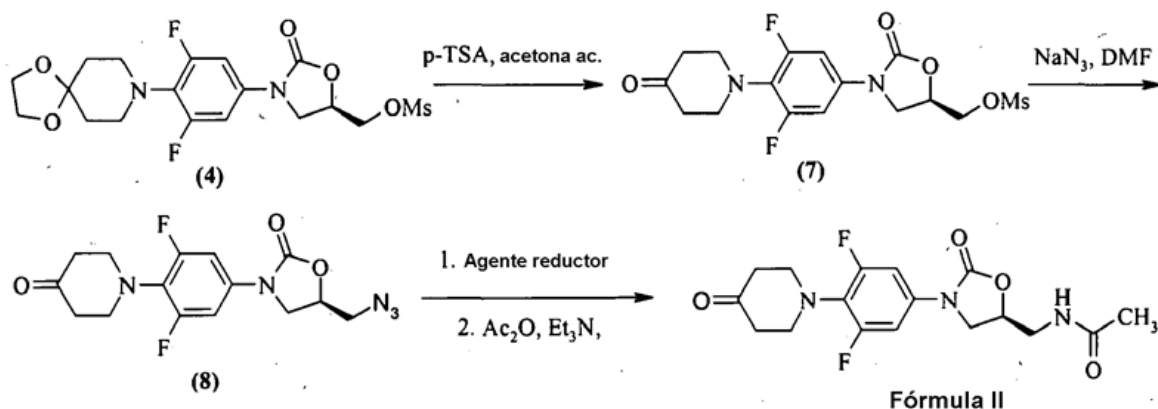


Esquema 2

Tal como se muestra en el esquema 2, el compuesto (4) puede convertirse en el compuesto de azido (5) tratando el

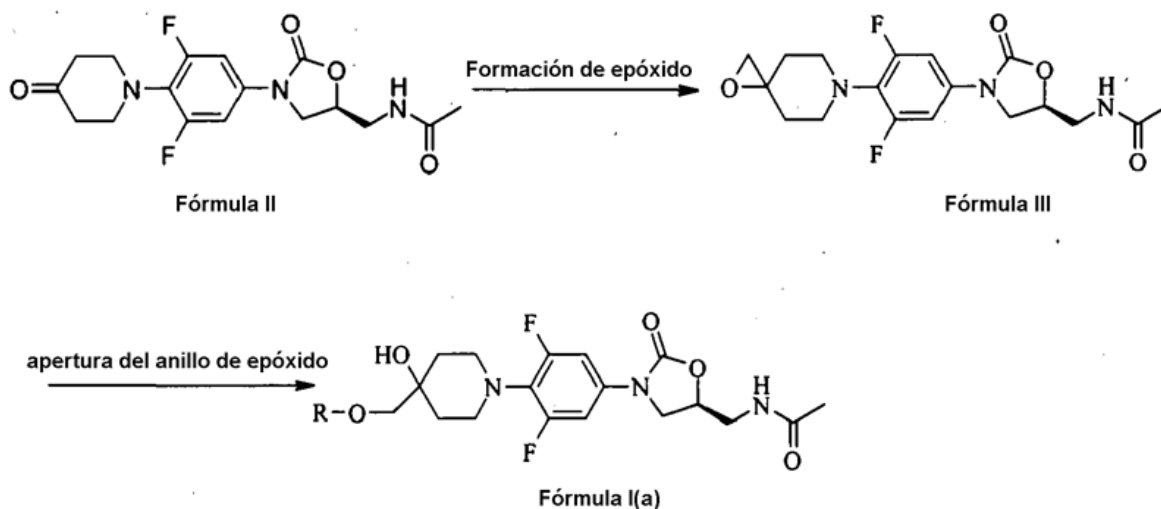
compuesto (4) con azida de sodio en un disolvente tal como DMF o DMF acuosa o DMAc a una temperatura de entre 30 y 100°C durante de 1 a 48 horas. El compuesto de azido (5) puede reducirse a un grupo amino tras el tratamiento con un catalizador tal como paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, platino sobre carbono o níquel Raney en presencia de una fuente de hidrógeno tal como gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno en un disolvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos a una temperatura entre 0-80°C durante de 1 a 12 horas para proporcionar el compuesto de amino correspondiente. Alternativamente, el compuesto de azido puede reducirse a un compuesto de amino usando el reactivo borohidruro de sodio-cloruro de cobalto en un disolvente tal como tetrahidrofurano o tratando con trifenilfosfina seguido por agua en un disolvente adecuado y aislando la amina libre. El compuesto de amino puede tratarse adicionalmente con anhídrido acético en presencia de una base tal como trietilamina o piridina en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo para dar el compuesto de acetamido correspondiente (6). El compuesto (6) puede tratarse con ácido para-toluenosulfónico o para-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en un disolvente acuoso tal como acetona o acetonitrilo acuoso para dar el compuesto de fórmula II.

Alternativamente, tal como se muestra en el esquema 3, el compuesto (4) puede tratarse con ácido para-toluenosulfónico o PPTS en un disolvente orgánico acuoso tal como acetona a 70°C para dar el compuesto (7). El grupo mesilato puede convertirse en un grupo azida tratando el compuesto (7) con azida de sodio en un disolvente tal como DMF o DMF acuosa a una temperatura de entre 30 y 100°C durante de 1 a 48 horas para dar el compuesto (8). El compuesto de azido (8) puede reducirse a amino tras el tratamiento con un catalizador tal como paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, platino sobre carbono o níquel Raney en presencia de una fuente de hidrógeno tal como gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno en un disolvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos a una temperatura de entre 0-80°C durante de 1 a 12 horas para proporcionar el compuesto de amino correspondiente. El compuesto de amino puede tratarse adicionalmente con anhídrido acético en presencia de una base tal como trietilamina o piridina en un disolvente halogenado tal como cloroformo, diclorometano para dar el compuesto de fórmula II.

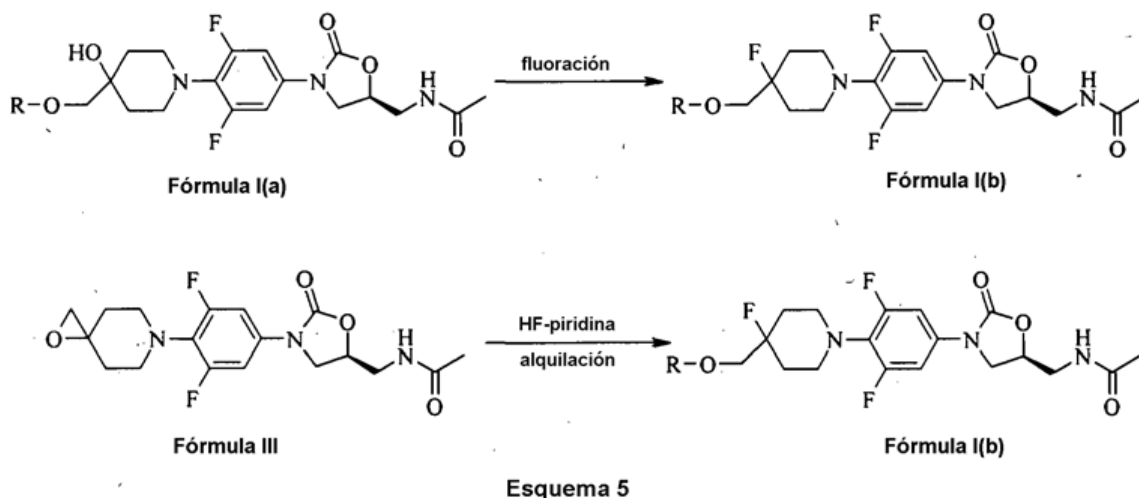


El compuesto de fórmula I(a) puede prepararse mediante la secuencia de reacciones mostrada en el esquema 4. El compuesto de fórmula II puede convertirse en el epóxido de fórmula III usando un reactivo adecuado en presencia de una base. La reacción puede llevarse a cabo usando yoduro de trimetiloxosulfonio o cloruro de trimetiloxosulfonio en presencia de una base tal como hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio, LDA o *n*-butil-litio en un disolvente tal como DMSO, DMF, THF, o una mezcla de los mismos a una temperatura de entre 0-85°C durante de 1 a 12 horas para proporcionar el compuesto que contiene epóxido de fórmula III.

El compuesto de fórmula III, cuando se trata con un reactivo adecuado como un alcóxido tal como metóxido de sodio o una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio en un disolvente alcohólico tal como metanol, trifluorometanol, difluoroetanol, trifluoroetanol, difluoropropanol o trifluoropropanol, produce el compuesto de la invención de fórmula I(a).



Tal como se muestra en el esquema 5, el compuesto de fórmula I(b) puede prepararse tratando el compuesto de fórmula I(a) con agentes de fluoración tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), trifluoruro de dimetilaminoazufre, trifluoruro de pirrolidinoazufre, N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilamina, N,N-dietil-1,2,3,3,3-pentafluoropropenamina, fluoruro de hidrógeno o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo y agitando durante de 1 a 24 h a una temperatura de entre -20 y 50°C.



Alternativamente, para la preparación de compuestos de fórmula I(b), el compuesto de fórmula III puede tratarse con HF al 70%-piridina en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo a una temperatura de entre -40 y +60°C para dar el fluoroderivado correspondiente tal como se muestra en el esquema 5. El producto puede alquilarse adicionalmente usando los métodos de alquilación convencionales conocidos en la técnica de química orgánica para dar el compuesto de fórmula I(b), por ejemplo cuando R es CH₃, normalmente la alquilación puede realizarse usando yoduro de metilo en presencia de óxido de plata.

Los agentes antimicrobianos de oxazolidinona de la presente invención tienen potencial para el tratamiento de infecciones especialmente producidas por Gram positivas incluyendo cepas multirresistentes. En contraposición a los compuestos de la técnica anterior, demuestran actividad bactericida contra diferentes microorganismos resistentes y en particular diferentes cepas de *Enterococcus faecalis*. Además, presentan actividad contra cepas de *S. aureus* resistentes a linezolidina, cepas de *E. faecalis* resistentes a linezolidina y en particular cepas de *S. pneumoniae* resistentes a linezolidina. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de bacterias Gram positivas, Gram negativas, bacterias aerobias, anaerobias o infecciones bacterianas atípicas en seres humanos y otros animales de sangre caliente mediante administración parenteral, oral o tópica. La infección en seres humanos y otros animales de sangre caliente puede ser sistémica o tópica.

Los ejemplos de infecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen infecciones

del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tal como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad bucal, tales como infecciones de los dientes, las encías y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de la cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes con inmunosupresión, tales como pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer o pacientes con trasplante de órgano. Específicamente, enfermedades infecciosas que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son infecciones producidas por Gram positivas tales como osteomielitis, endocarditis y pie diabético.

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento o la profilaxis de bacterias Gram positivas o Gram negativas, bacterias aerobias, anaerobias o infecciones bacterianas atípicas en seres humanos y otros animales de sangre caliente. Los compuestos antimicrobianos de oxazolidinona de la presente invención son útiles para el tratamiento de infecciones producidas por Gram positivas incluyendo las que resultan de cepas multirresistentes. Los compuestos de presente invención son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra diversos patógenos veterinarios y de seres humanos incluyendo especialmente cepas resistentes a linezolid.

En contraposición a linezolid, los compuestos descritos en el presente documento demuestran actividad bactericida contra diferentes microorganismos resistentes y en particular diferentes cepas de *Enterococcus faecalis*. Además, presentan actividad contra cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid, cepas de *E. faecalis* resistentes a linezolid y en particular cepas de *S. pneumoniae* resistentes a linezolid.

La infección en seres humanos y otros animales de sangre caliente puede ser sistémica o tópica. Los compuestos de presente invención pueden usarse para prevenir infecciones provocadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas, bacterias aerobias, anaerobias o bacterias atípicas administrando el compuesto a un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una infección provocada por bacterias. Un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una infección puede ser un trabajador sanitario, paciente quirúrgico, inmunocomprometido o similar.

También se describen formas de dosificación y métodos de administración de los compuestos a un ser humano u otro sujeto animal. En una realización de la invención, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo tal como se define en la presente reivindicación 1 ó 2 en mezcla con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros principios terapéuticos. Los compuestos, composiciones y formas de dosificación específicos que van a administrarse deben ser farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, un componente "farmacéuticamente aceptable" de este tipo es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin excesivos efectos secundarios adversos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una razón beneficio/riesgo razonable. Las composiciones farmacéuticas se preparan según procedimientos convencionales usados por expertos en la técnica para preparar composiciones estables y eficaces. En las formas de dosificación, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención quiere decir una cantidad suficiente del compuesto para tratar infecciones bacterianas, a una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico encargado dentro del alcance del juicio médico sensato. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose con la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Para el fin de la presente invención, una composición farmacéutica puede contener un compuesto activo tal como se define en la reivindicación 1 ó 2, en una forma que va a administrarse sola, pero generalmente en una forma que va a administrarse en mezcla con un portador farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Portadores adecuados que pueden usarse son, por ejemplo, diluyentes o excipientes tales como cargas, extensores, aglutinantes, emolientes, humectantes; agentes, disgregantes, agentes tensioactivos y lubricantes que se emplean habitualmente para preparar tales fármacos dependiendo del tipo de forma de dosificación.

Los compuestos y las composiciones pueden administrarse a un ser humano u otro animal por cualquier vía de administración adecuada incluyendo, por ejemplo, oral, rectal, vaginal, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), transdérmica, tópica y similares. Las formas de dosificación incluyen disoluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, trociscos, dispersiones, suspensiones, emulsiones, disoluciones, microgránulos, geles, gránulos, cápsulas, preparaciones inyectables, parches, pomadas, cremas, linimentos, ungüentos, sellos, pulverizaciones de aerosol, lociones, champús y similares.

La dosis profiláctica o terapéutica de los compuestos de la invención en la prevención, gestión aguda o crónica de la infección o enfermedad variará dependiendo de uno o más factores que incluyen pero no se limitan a la gravedad

del estado que va a tratarse, el riesgo y la vía de administración. Además, la dosis, y quizá la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el sexo, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria total, para los compuestos de la invención para los estados descritos en el presente documento, es de desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1500 mg, en dosis individuales o divididas. En una realización no limitativa, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 400 mg y 1200 mg, en dosificación individual o dividida, mientras que lo más preferiblemente un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg en dosificación dividida. Mientras que la administración parenteral puede ser una dosis individual o hasta 3 dosis divididas, la administración intravenosa puede incluir un goteo continuo.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se indica que el médico o profesional médico encargado sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia conjuntamente con el estado o la respuesta del paciente individual o si la infección está activa o el tratamiento es profiláctico. El término "una cantidad suficiente para erradicar tales infecciones pero insuficiente para provocar excesivos efectos secundarios" se engloba por el programa de frecuencia de dosis y cantidad de dosificación descrito anteriormente.

Una realización específica de la invención es que el perfil farmacocinético de un compuesto de la invención es tal que permite la administración de una dosificación una vez al día.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas, por ejemplo, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, o pulverizaciones de aerosol, que contienen cada una, una cantidad predeterminada del principio activo, como un polvo o gránulos, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, aunque todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el portador, que constituye uno o más componentes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la presentación deseada.

Las composiciones de la presente invención incluyen composiciones tales como suspensiones, disoluciones, elixires, aerosoles y formas de dosificación sólidas. Los portadores tal como se describen en general a continuación se usan comúnmente en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como polvos, cápsulas y comprimidos), prefiriéndose las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas orales. La preparación sólida oral más preferida son comprimidos y cápsulas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen excipientes tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, disolución de glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico, aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe sencillo, glucosa, disolución de almidón, disolución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona, disgregantes tales como almidón secado, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de *Laminaria*, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, Tween (éster de ácido graso de polioxietilensorbitano), laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa, inhibidores de la disgregación tales como azúcar blanco, éster glicérido del ácido esteárico, manteca de cacao y aceites hidrogenados, promotores de la absorción tales como bases de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio, humectantes tales como glicerol y almidón, absorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal, y lubricantes tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y polietilenglicol sólido.

El comprimido, si se desea, puede recubrirse, y prepararse como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película o comprimidos que comprenden dos o más capas.

Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. En el moldeo de la composición farmacéutica para dar pastillas, puede usarse una amplia variedad de portadores convencionales conocidos en la técnica. Los ejemplos de portadores adecuados son excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales endurecidos, caolín y talco, aglutinantes tales como polvo de goma arábica, polvo de tragacanto, gelatina y etanol, y disgregantes tales como *Laminaria* y agar.

De manera deseable, cada forma de dosificación oral contiene desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1500 mg del principio activo. Lo más preferiblemente, el comprimido, sello o cápsula contiene una cualquiera de tres dosificaciones, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 600 mg del principio activo. En el moldeo de la composición farmacéutica para dar una forma de supositorio, puede usarse una amplia variedad de portadores conocidos en la técnica. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Un segundo método preferido es por vía parenteral para administración intramuscular, intravenosa o subcutánea en

cuyo caso se emplean dosificaciones parenterales. Las dosificaciones parenterales empleadas pueden estar en forma de formas de dosificación listas para usar o pueden diluirse disoluciones para dosificación parenteral antes de su uso.

5 Cuando la composición farmacéutica se formula para dar una preparación inyectable, en la formulación de la composición farmacéutica para dar la forma de una disolución o suspensión, pueden usarse todos los diluyentes usados habitualmente en la técnica. Ejemplos de diluyentes adecuados son agua, alcohol etílico, polipropilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano. Pueden incorporarse cloruro de sodio, glucosa o glicerol en un agente terapéutico.

10 Una tercera vía de administración preferida es por vía tópica, para la que cremas, pomadas, champús, lociones, polvos para uso externo y similares son muy adecuados. Generalmente, una cantidad eficaz del compuesto según la presente invención en una forma tópica es de desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p de la composición total. Preferiblemente, la cantidad eficaz del compuesto de la invención es del 1% p/p de la composición total.

15 Para aplicación tópica, se emplean formas no pulverizables, formas de viscosas a semisólidas o sólidas que comprenden un portador compatible con aplicación tópica y que tienen una viscosidad dinámica preferiblemente mayor que la del agua. Las formulaciones adecuadas incluyen pero no se limitan a disoluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, polvos, linimentos, ungüentos, aerosoles, etc., que, si se desea, se esterilizan o se mezclan con agentes auxiliares, por ejemplo conservantes, antioxidantes, estabilizadores, agentes humectantes, tampones o sales para influir en la presión osmótica, etc. Para aplicación tópica, también son adecuadas preparaciones en aerosol pulverizables en las que el principio activo está preferiblemente en combinación con un material portador inerte sólido o líquido.

25 Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por dispositivos de administración y/o medios de liberación controlada tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.^{os} 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123 y 4.008.719.

30 Una realización no limitativa de la invención es la preparación de composiciones estables en almacenamiento de los compuestos de la invención de fórmula I. Tales composiciones estables pueden prepararse ventajosamente a través del uso de estabilizadores selectivos. Los expertos en la técnica de preparación de composiciones farmacéuticas conocen diferentes estabilizadores. De especial utilidad para preparar composiciones estables en almacenamiento del compuesto de la invención de fórmula I, se ha encontrado que son útiles estabilizadores tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) disódico, trometamina, ciclodextrinas tales como gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-gamma-ciclodextrina. La composición farmacéutica antimicrobiana puede contener además adyuvantes de disolución, tampones, agentes de alivio del dolor y conservantes habituales, y opcionalmente agentes colorantes, perfumes, aromas, edulcorantes y otros fármacos.

40 Una ventaja de la presente invención es que los compuestos tienen ventajas de seguridad favorables en comparación con linezolid, en particular los compuestos de la presente invención no provocan ni disminuyen el potencial de provocar mielosupresión. Se sabe que la mielosupresión es una característica toxicológica específica de clase típica de la clase de oxazolidinona de agentes antimicrobianos.

45 Aunque la presente invención se ha descrito en cuanto a sus realizaciones específicas, determinadas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de preparación de los compuestos de la invención y se proporcionan sólo como ejemplos, pero no limitan el alcance de los compuestos de la presente invención.

50 Ejemplo-1: 1-(2,6-Difluoro-4-nitrofenil)-piperidin-4-ona

A una mezcla de 3,4,5-trifluoronitrobenceno (3,894 g, 0,022 mol) y clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (3,072 g, 0,020 mol) en cloroformo (24 ml), se le añadió trietilamina (8,3 ml, 0,06 mol) con agitación. Se calentó la mezcla resultante y se agitó a 70°C durante 7 h. Tras la finalización de la reacción (CCF), se evaporó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con agua (10 ml). Se filtró el sólido separado, se lavó con agua (8 ml) seguido por hexano (5 ml) para obtener un sólido cristalino amarillo como producto, 4,8 g, rendimiento del 94%, P.F.: 130-132°C; EM: M+1 = 257(MH⁺ 100%) para F.M.: C₁₁H₁₀F₂N₂O₃.

60 Ejemplo-2: Éster bencílico del ácido [4-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-3,5-difluoro-fenil]-carbámico

A una mezcla de compuesto del ejemplo-1 (5,632 g, 0,022 mol) en tolueno (40 ml), se le añadieron etilenglicol (2,48 g, 0,040 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,988 g, 0,0052 mol) con agitación. Se calentó la mezcla de reacción a 110-120°C y se eliminó el agua de manera azeotrópica. Tras la finalización de la reacción, se neutralizó el contenido con disolución de bicarbonato de sodio (~12 ml). Se separaron las fases y se tomó la fase de tolueno en un matraz de fondo redondo. Se añadió Pd/C (al 10%, 1 g) a la fase de tolueno y se agitó el contenido durante 24 h bajo atmósfera de H₂. Tras la finalización de la reacción, se filtró el catalizador y se lavó con cloroformo

(10 ml). Se cargó el filtrado en un matraz de fondo redondo y se cargó bicarbonato de sodio (5,04 g, 0,06 mol) para conseguir una suspensión. Se añadió cloroformato de bencilo (disolución al 50% en tolueno, 9 ml, 0,026 mol) a lo largo de un periodo de 10 min a la suspensión con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h adicional. Tras la finalización de la reacción, se filtraron los sólidos y se lavaron con cloroformo (10 ml). Se concentró el filtrado a vacío y se añadió hexano (10 ml) para obtener un producto sólido. Se filtró el sólido y se secó a vacío a 70-80°C para obtener un producto blanquecino, 7,2 g, rendimiento del 81%.

P.F.: 126-128°C; EM: M+1 = 405 (MH⁺ 100%); para F.M.: C₂₁H₂₂F₂N₂O₄.

10 Ejemplo-3: 5(R)-3-[4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

En una mezcla de un compuesto del ejemplo-2 (7,19 g, 0,0178 mol) en tetrahidrofurano (THF) seco (45 ml) a 40°C, se cargó *n*-BuLi en hexano (1,6 M, 13,1 ml, 0,021 mol) a lo largo de un periodo de 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó el contenido durante 1 h adicional a 40°C y se añadió R-(-)-butirato de glicidilo (2,6 g, 0,018 mol) gradualmente a lo largo de un periodo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y tras la finalización de la reacción, se añadieron al matraz metanol (4,75 ml), metóxido de sodio (0,15 g, 0,0028 mol) y agua (0,5 ml). Se agitó el contenido durante 0,5 h adicionales y se añadió al mismo disolución de cloruro de amonio saturada (20 ml). Se extrajo el contenido con acetato de etilo (2 X 20 ml) y se evaporó la fase orgánica a vacío para obtener un residuo espeso. Se añadió tolueno (12 ml) al residuo para obtener un producto sólido, que se filtró y se lavó con tolueno (4 ml). Se secó el residuo a presión reducida a 50-60°C para obtener el producto como un sólido blanquecino, 3,5 g, rendimiento del 53%.

P.F.: 152-154°C; EM: M+1 = 371, (MH⁺ 100%) para F.M.: C₁₇H₂₀F₂N₂O₅.

25 Ejemplo-4: Metanosulfonato de (5R)-{3-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo}

A una mezcla de compuesto del ejemplo-3 (3,44 g, 0,0093 mol) en diclorometano (23 ml), se le añadió trietilamina (2,5 ml, 0,018 mol) con agitación. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,385 g, 0,0121 mol) a lo largo de 10 min a la disolución a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales. Tras la finalización de la reacción, se evaporó el contenido a vacío a 40°C para obtener un residuo oleoso. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se eliminaron las trazas de diclorometano a vacío. Se lavó el residuo con agua adicional (5 ml) y se secó a presión reducida a 70°C para obtener el producto como un sólido blanco, 3,95 g, rendimiento del 95%.

P.F.: 144-146°C; EM: M+1 = 449 (MH⁺ 100%) para F.M.: C₁₈H₂₂F₂N₂O₇S.

35 Ejemplo-5: (5R)-3-[4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-5-(azidometil)-oxazolidin-2-ona

A una disolución de compuesto del ejemplo-4 (4,166 g, 0,0093 mol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml), se le añadió azida de sodio (1,82 g, 0,028 mol) con agitación. Se calentó la mezcla de reacción gradualmente y se mantuvo la temperatura a 70°C durante 8 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió el contenido hasta 20-25°C y se vertió lentamente en agua fría (50 ml). Se filtró el producto sólido así obtenido y se lavó con agua (10 ml) y se secó a TA para obtener el producto como un sólido blanquecino, 3,48 g, rendimiento del 96%.

P.F. = no comprobado al ser una azida; EM: M+1 = 396 (MH⁺ 100%) para F.M.: C₁₇H₁₉F₂N₅O₄

45 Ejemplo: (5S)-N-{3-[4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3,5-fluorofenil]-oxazolidin-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida

En una disolución de compuesto del ejemplo-5 (3,673 g, 0,0093 mol) en THF (23 ml), se cargaron borohidruro de sodio (1,21 g, 0,032 mol) y cloruro de cobalto (0,547 g, 0,0023 mol) a lo largo de un periodo de 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se filtró el contenido a través de un lecho de agente filtrante y se lavó el lecho con THF (5 ml). Se combinaron los filtrados y se concentraron a vacío a 60-70°C para obtener un producto oleoso. Se añadió acetato de etilo (20 ml) al producto oleoso para conseguir una disolución transparente y se filtró a través de un lecho de agente filtrante y se lavó el lecho con acetato de etilo (5 ml). Se lavaron los filtrados combinados con agua (20 ml) y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se añadió trietilamina (3,2 ml, 0,023 mol) a la fase orgánica anterior y se añadió anhídrido acético (1,7 g, 0,0166 mol) gradualmente a lo largo de un periodo de 15 min a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y tras la finalización de la reacción; se evaporó el contenido a vacío para obtener un residuo. Se añadió agua (20 ml) al residuo y se eliminaron las trazas de acetato de etilo a vacío. Se filtró el producto sólido así obtenido y se lavó con agua (5 ml). Se secó el residuo a TA para obtener el producto como un sólido blanco, 2,29 g, rendimiento del 60% a lo largo de dos etapas

P.F.: 218-220°C; EM: M+1 = 412 (MH⁺ 100%); para F.M.: C₁₉H₂₃F₂N₃O₅.

65 Ejemplo-7: Metanosulfonato de (SR)-{3-[3,5-difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo}

Se cargo el compuesto del ejemplo-4 (17 g, 0,035 mol) en una mezcla de agua (100 ml) y acetona (200 ml) con agitación. Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,067 mol) a la mezcla con agitación y se calentó el contenido y se mantuvo a 70°C durante 3,5 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió el contenido hasta 30°C y se neutralizó a pH 7-7,5 con bicarbonato de sodio. Se eliminó la acetona a vacío a 60-65°C para obtener una masa espesa. Se añadió agua (25 ml) a la masa y se enfrió el contenido hasta 5-10°C. Se filtró el producto sólido así obtenido, se lavó con agua (10 ml) y se secó a presión reducida a 80-85°C, para obtener un sólido blanco como producto, 14 g, rendimiento del 91%.

10 P.F.: 152°C. EM: M+1 = 405 (MH⁺ 100%); para F.M.: C₁₆H₁₈F₂N₂O₆S.

Ejemplo-8: (SR)-{3-[3,5-Difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]-5-(azidometil)-oxazolidin-2-ona

15 En una disolución de compuesto del ejemplo-7 (3,01 g, 0,0093 mol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml), se cargó azida de sodio (1,82 g, 0,028 mol) con agitación. Se calentó la mezcla de reacción gradualmente y se mantuvo la temperatura a 70°C durante 8 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió el contenido hasta 20-25°C y se vertió lentamente en agua fría (50 ml). Se filtró el producto sólido así obtenido y se lavó con agua (10 ml) y se secó el residuo a temperatura ambiente para obtener el producto como un sólido blanquecino. Se usó el producto húmedo para la siguiente reacción sin secado.

20 EM: M+1 = 398, para M. F.: C₁₇H₂₁F₂N₅O₄.

Ejemplo-9: (5S)-N-{3-[3,5-Difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida

25 Método A: Se añadió el ejemplo-6 (2,8 g, 0,0068 mol) a una mezcla de agua (34,5 ml) y acetona (23 ml) con agitación. Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,47 g, 0,013 mol) a la mezcla con agitación y se calentó el contenido y se mantuvo a 70°C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción (CCF), se enfrió el contenido hasta 30-35°C y se neutralizó a pH 7-7,5 con bicarbonato de sodio (~ 1,2 g). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener una masa espesa. Se añadió agua (25 ml) a la masa y se enfrió el contenido hasta 5-10°C, se filtró el sólido separado y se lavó el residuo con agua adicional (10 ml). Se secó el residuo a 80-85°C a presión reducida para obtener el producto como un sólido blanco, 1,64 g, rendimiento del 66%.

30 P.F.: 132-134°C; EM: M+1 = 368 (MH⁺, 100%); para F.M.: C₁₇H₁₉F₂N₃O₄.

35 Método B: Se cargó un reactor Parr de un litro con 120 ml de acetato de etilo, piridina (2,76 ml, 0,034 mol), ejemplo-8 (12 g, 0,034 mol), anhídrido acético (3,6 ml, 0,038 mol) y 1,2 g de Pd al 10%/C (humedad del 50%) y se hidrogenó la mezcla a 200 psi. Tras la finalización de la reacción (4 h, tal como se monitorizó mediante CCF), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho Hyflow. Se lavó el residuo con cloroformo (50 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida. Se agitó el semisólido residual con dietil éter (50 ml), y se decantó la fase de éter. Se agitó el sólido residual con 50 ml de agua destilada durante 30 min. Se filtró el sólido separado, se lavó con agua destilada y se secó a presión reducida para obtener el producto como un sólido blanco, 7,5 g, rendimiento del 82%.

40 P.F.: 132-134°C; EM: M+1 = 368 (MH⁺, 100%); para F.M.: C₁₇H₁₉F₂N₃O₄.

45 Ejemplo-10: (5S)-N-{3-[4-(1-Oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida

A una disolución de cloruro de trimetilsulfoxonio (0,67 g, 0,0052 mol) en THF (13 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,617 g, 0,0055 mol) a TA y se sometió el contenido a reflujo durante 4-5 h. Se añadió ejemplo-7 (1,6 g, 0,0044 mol) en porciones en 1 min a la mezcla en reflujo. Se sometió la mezcla de reacción adicionalmente a reflujo durante 2 h. Tras la finalización de la reacción (CCF), se evaporó el THF a presión reducida para obtener un residuo espeso. Se añadió agua (20 ml) al residuo bien agitado y se filtró el sólido separado y se lavó con agua (5 ml). Se secó el residuo a presión reducida a 60-70°C para obtener el producto como un sólido blanco, 1,57 g, rendimiento del 94%.

55 M.P.: 160-162°C; EM: M+1 = 382 (MH⁺, 100%); para F.M.: C₁₈H₂₁F₂N₃O₄.

Ejemplo-11: (5S)-N-{3-[3,5-Difluoro-4-(4-hidroxi-(4-metoximetil)-piperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida

60 Se suspendió el ejemplo-10 (54,86 g, 0,144 mol) en metanol (1100 ml) con agitación a TA. Se añadió sodio metálico (4 g, 0,174 mol) en pequeños lotes en 2 min a la suspensión con agitación anterior. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40-42°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 40 h. Tras la finalización de la reacción (CCF), se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener una suspensión espesa. Se añadió gradualmente la suspensión espesa así obtenida a agua (1100 ml) con agitación. Tras la finalización de la adición, se ajustó el pH de la suspensión acuosa a 7 añadiendo una cantidad suficiente de ácido acético glacial. Se filtró el sólido separado y se lavó el residuo con agua. Se purificó adicionalmente el sólido obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel

de sílice para obtener el producto como un sólido blanco, 32,7 g, rendimiento del 55%.

P.F.: 173-174°C; EM: M+1 = 414 (MH⁺, 100%); para F.M.: C₁₉H₂₅F₂N₃O₅.

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,0-7,1 (m, 2H, Ar-H), 6,0 (t, 1H, NH), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 1H), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 3,37-3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 2H, -OCH₂), 3,0-3,05 (m, 2H), 2,22 (sa, 1H, -OH), 2,04 (s, 3H, COCH₃), 1,70-1,75 (m, 4H).

Ejemplo-12: (no según la invención)

- 10 (5S)-N-{3-[3,5-Difluoro-4-(4-fluoro-(4-metoximetil)-piperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida

A una disolución del ejemplo-11 (0,475 g, 1,15 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió DAST (0,232 g, 1,44 mmol) y se agitó durante 8 h a 0°C. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el producto como un sólido blanco, 50 mg, con un rendimiento del 10%.

EM: (M+1) = 416; (MH⁺, 100%); F.M.: C₁₉H₂₄F₃N₃O₄.

Ejemplo-13: (no según la invención)

- 20 (5S)-N-{3-[3,5-Difluoro-4-(4-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida. A una disolución del ejemplo-10 (2,75 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,40 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se suspendió el residuo en agua (10 ml), se agitó bien y se extrajo con acetato de etilo (2x 25 ml). Se concentró el extracto y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice para obtener el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 58%. P.F. 182-184°C y EM (M+1) = 482,1 (MH⁺, 100%) para F.M. = C₂₀H₂₄F₅N₃O₅.

Ejemplo de prueba biológico-1

- 30 Los métodos de CIM *in vitro* de los compuestos de prueba se determinaron esencialmente tal como se describe en los documentos WO 95/25106, US 5.668.286 y EP 0 750 618 B1.

Método de prueba de CIM

- 35 Se diluyeron cultivos crecidos durante la noche de microorganismos MRSA-032 en caldo de tripticasa y soja en caldo de Mueller Hinton para dar densidades ópticas que coincidían con el patrón de tubo de MacFarland 0,5. Se diluyeron adicionalmente los cultivos 1:10 en caldo de Mueller Hinton. Usando un inoculador multipunto de Denley, se depositaron 10⁴ células sobre agar de Mueller Hinton (Difco) que contenía un intervalo de diluciones de 2 veces de compuestos de prueba. Se incubaron estas placas durante 24 h a 35°C y se registraron los resultados de CIM. Se define la CIM como la concentración mínima de fármaco que inhibe los microorganismos de prueba. Los resultados de CIM del compuesto de la invención se tabulan en la tabla 1.

Tabla-1: CIM del ejemplo-11

Microorganismo	CIM (mcg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	2
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	2
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	2
<i>Staphylococcus aureus</i> STA-014	4
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA-032	4
<i>Staphylococcus aureus</i> Mu-50 VISA	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> STE-118	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> STE-110 MRSE	1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2
<i>Enterococcus faecalis</i> Efe-406 VRE	4
<i>Enterococcus faecium</i> Efa-303	4
<i>Enterococcus faecium</i> Efa-332 VRE	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	2
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 25147	2
<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 13813	2
<i>Streptococcus</i> grupo F ATCC 12392	2
<i>Streptococcus</i> grupo G ATCC 12394	2
<i>Streptococcus</i> grupo B ATCC 12386	2
<i>Streptococcus</i> grupo C ATCC 12388	2

Ejemplo de prueba biológico-2

- 5 Se realizaron estudios farmacocinéticos orales (15 mg/kg por v.o.) en perros. Se recogieron muestras de sangre a los puntos de tiempo de 0, 0,08 (no para administración oral), 0,25, 0,50, 1,0; 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 y 24,0 h. Para facilitar la dosificación i.v. y la recogida de muestras de sangre, se les implantó a los perros una cánula en la vena cefálica. Se usó el suero obtenido a partir de las muestras de sangre para análisis basado en HPLC.
- 10 Se extrajeron muestras de suero mediante una técnica de extracción en fase sólida usando cartuchos OASIS HLB de Water. Se usó un sistema de detección de HPLC-red de diodos para el análisis. Se sometieron a cromatografía las muestras preparadas en una columna de fase inversa YMC-AM (150 x 4,6 mm ID; 5 μ m) usando un tampón acetato de fase móvil isocrática (acetato de amonio 50 mmol pH 6,6) acetonitrilo, 66:34% v/v (para un compuesto representativo de la invención) a una velocidad de flujo de 1 ml/min, midiendo a $\lambda_{\text{máx}}$ de 254 nm. Se analizaron patrones analíticos y muestras de control de calidad preparados independientemente con cada conjunto de muestras desconocidas.
- 15

Tabla 2: Concentraciones séricas entre 0-24 h.

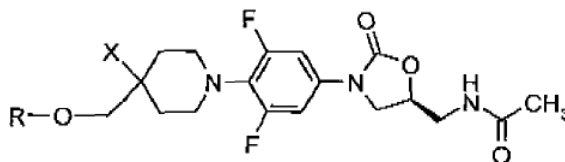
Punto de tiempo (h)	Ejemplo-11
0,0	0,0
0,25	4,14
0,5	5,41
1,0	8,76
2,0	11,42
3,0	10,97
4,0	10,37
5,0	8,81
6,0	7,28 $\pm$ 2,14
8,0	5,82 $\pm$ 1,58
10,0	4,50 $\pm$ 1,03
12,0	3,47 $\pm$ 1,25
24,0	2,19 $\pm$ 1,91

20

Resultado: La concentración sérica hasta las 24 h está por encima del valor de CIM, tras la dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



Fórmula I

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres, polimorfos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables, en la que

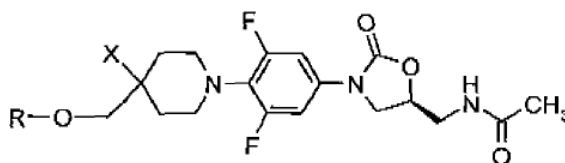
X es OH y

R es CH₃.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

(6S)-N-{3-[3,5-difluoro-4-(4-hidroxi-(4-metoximetil)-piperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster, polimorfo, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es OH y R es CH₃

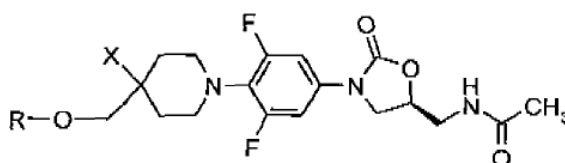
para su uso en el método de tratamiento o prevención de infecciones microbianas en un animal o un ser humano.

4. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el método de tratamiento o prevención de infecciones microbianas en un animal o un ser humano, en el que las infecciones microbianas están provocadas por bacterias Gram positivas, Gram negativas, bacterias aerobias, anaerobias o bacterias atípicas.

5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, opcionalmente junto con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, para su uso en el método de tratamiento o prevención de infecciones microbianas en un animal o un ser humano.

7. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,



Fórmula I

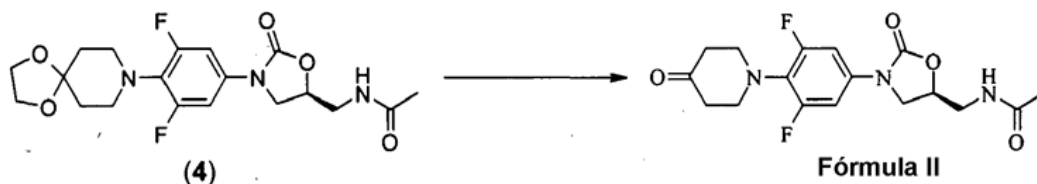
y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres, polimorfos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables, en la que

$$X \text{ es } OH \text{ y}$$

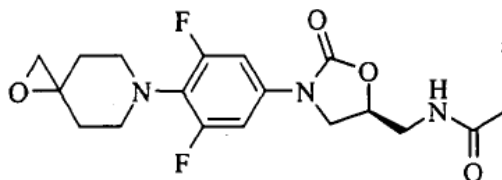
R es CH₃;

comprendiendo el procedimiento:

a) convertir el compuesto (4) en el compuesto de fórmula II;

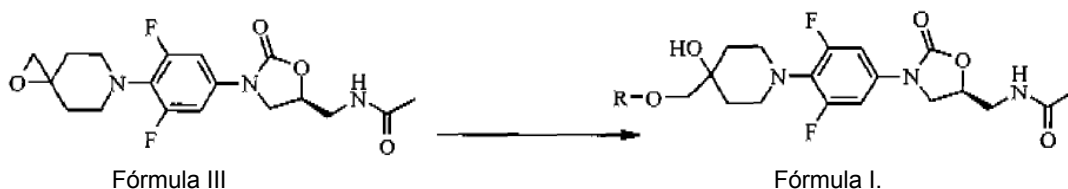


b) convertir el carbonilo del compuesto de fórmula II en un epóxido para formar un compuesto de fórmula III usando un reactivo adecuado; y



Fórmula III

c) abrir el epóxido del compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I



8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la conversión del compuesto (4) en un compuesto de fórmula II comprende las siguientes etapas en cualquier orden de reacción adecuado:

a) hidrolizar el grupo cetal para convertirlo en un grupo carbonilo;

b) convertir el grupo mesilato en azida;

c) reducir la azida a amina; y

d) acetilar la amina para formar acetamida.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el reactivo adecuado es yoduro de trimetiloxosulfonio o cloruro de trimetiloxosulfonio.

10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el epóxido se abre usando un alcóxido o un alcohol en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula I.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el alcóxido es metóxido de sodio.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el alcohol es metanol, trifluorometanol, difluoroetanol, trifluoroetanol, difluoropropanol o trifluoropropanol.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio,

terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio.